

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 4 A

*Daratumumab in Kombination mit Bortezomib,
Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung
erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem
Multiplen Myelom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	32
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	33
4.1.1 Fragestellung.....	33
4.1.2 Datenquellen.....	33
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	34
4.1.4 Informationssynthese und -analyse	34
4.1.5 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	34
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	35
4.1.6.1 Mortalität.....	36
4.1.6.2 Morbidität.....	36
4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	39
4.1.6.4 Verträglichkeit	39
4.1.6.5 Subgruppenanalysen.....	42
4.1.6.6 Gesamtschau	43
4.2 Methodik.....	49
4.2.1 Fragestellung.....	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	51
4.2.3 Informationsbeschaffung	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	58
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	60
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	65
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	66
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte	67
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	68
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	69
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	80
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	82
4.2.5.2.3 Analysepopulationen	84
4.2.5.2.4 Erläuterung der verwendeten statistischen Methodik	85
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	88

4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	88
4.2.5.5.1	Übersicht über die Subgruppen	89
4.2.5.5.2	Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	92
4.2.5.5.3	Methodik der Subgruppenanalysen	92
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche	94
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	96
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	96
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	98
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	100
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	101
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	103
4.3.1.2.1.1	Studiendesign	114
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	115
4.3.1.2.1.3	Intervention	117
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	118
4.3.1.2.1.5	Folgetherapien.....	118
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum und Dauer der Studie	124
4.3.1.2.1.7	Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie	125
4.3.1.2.1.8	Endpunkte.....	126
4.3.1.2.1.9	Patientencharakteristika.....	126
4.3.1.2.1.10	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	127
4.3.1.2.1.11	Auswirkungen der globalen COVID-19-Pandemie.....	127
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	128
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	130
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	131
4.3.1.3.1.1	Mortalität	135
4.3.1.3.1.2	Morbidität.....	142
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	216
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT	247
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	405
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen.....	406
4.3.1.3.2.2	Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen	412
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität	442
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität	446
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	469
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse	473

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	501
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	502
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	502
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	502
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	502
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	503
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	503
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	505
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	506
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	506
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	506
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	506
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	507
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	507
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	509
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	509
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	509
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	509
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	510
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	510
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	510
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	511
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	511
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	511
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	511
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	512
4.4.2.1	Mortalität.....	513
4.4.2.2	Morbidität.....	513
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	516
4.4.2.4	Verträglichkeit	516
4.4.2.5	Subgruppenanalysen.....	519
4.4.2.6	Gesamtschau	520
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	525
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	526
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	526
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	526
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	526
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	526
4.6	Referenzliste	528
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		534

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	540
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	542
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	543
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	629
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	659
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT	700
Anhang 4-H : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht signifikant).....	834
Anhang 4-I : Vergleichbarkeit zwischen der Analysepopulation und der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	1070

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens.....	44
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-3: Analyse-Population in der Studie CEPHEUS.....	85
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie CEPHEUS	90
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Analysepopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-13: Folgetherapien – Einzelsubstanzen nach Substanzklassen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-14: Folgetherapien – Arzneimittelkombinationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-15: Übersicht der Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	124
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i>	135
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle – RCT</i>	139
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – <i>Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <i>MRD-Negativitätsrate</i>	143
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MRD-Negativitätsrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <i>MRD-Negativitätsrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <i>MRD-Negativitätsrate</i>	146
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MRD-Negativitätsrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i>	150
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <i>Progressionsfreies Überleben</i>	154
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Progressionsfreies Überleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <i>Ansprechrate</i>	158
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Ansprechrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <i>Ansprechrate</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS	160
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Ansprechen</i>	161
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <i>Dauer des Ansprechens</i>	165
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Dauer des Ansprechens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166

Tabelle 4-45: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS.....	167
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	169
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D-5L</i> für die Population unter Behandlung und die <i>ASZT-ungeeignete Population</i> , Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt.....	171
Tabelle 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS</i> –aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS.....	176
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i>	178
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EORTC QLQ-C30</i> für die Population unter Behandlung und die <i>ASZT-ungeeignete Population</i> , Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt.....	181
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-56: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-57: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-60: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS	196
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen</i>	204
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt.....	207
Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS	213
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	216
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	218
Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS	230
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen</i>	237
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS	244
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	247
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-85: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Gesamt UE</i> , die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden.....	281
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Schwerwiegende UE</i> , die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	306
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	314
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	324
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	348
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	354
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	360
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – PT-Aggregation COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	372
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – PT Hepatitis B-Reaktivierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	378
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – SMQ Opportunistische Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	384
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – Tumorlyse-Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – HLT Periphere Neuropathie NEC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – Neue maligne Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	403
Tabelle 4-108 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	407
Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie CEPHEUS und die genannten Effektmodifikatoren:.....	414
Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtüberleben.....	442
Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtüberleben - ohne COVID-19 Todesfälle	444
Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt MRD-Negativitätsrate	446
Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Anhaltende MRD-Negativitätsrate.....	448
Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte	455
Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte	458
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte	464
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte	469
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie.....	473
Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie.....	477
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie.....	486

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion	491
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19.....	496
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC	499
Tabelle 4-124: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen	501
Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	503
Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	503
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	504
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	504
Tabelle 4-129: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	505
Tabelle 4-130: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	507
Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	507
Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	508
Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	508
Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	510
Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	510
Tabelle 4-136: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens.....	520
Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	525
Tabelle 4-138 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	535
Tabelle 4-139 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline	536
Tabelle 4-140 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase	537
Tabelle 4-141 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	540
Tabelle 4-142 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR	540
Tabelle 4-143 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS	541
Tabelle 4-144 (Anhang): In systematischer Literaturrecherche identifizierte, aber ausgeschlossene Publikationen	542
Tabelle 4-145 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel.....	543

Tabelle 4-146 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	543
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CEPHEUS	630

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	138
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	142
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	153
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	157
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> , ITT-Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	164
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	168
Abbildung 4-8: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	177
Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	199

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	200
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	200
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	201
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	201
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	202
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	202
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	203
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	214
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	215
Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227

Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	233
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	233
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	234
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	234
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	235
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	235
Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	245
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Körperbild – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt	246
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	256
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	256
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	257
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....	257
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	258

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....	273
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT COVID-19</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	274
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Konjunktivitis</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	274
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	275
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	275
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	276
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Unwohlsein</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	276
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	277
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Dehydration</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	277
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	278
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – PT Dysurie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	278
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	279
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Augenerkrankungen – PT Trockenes Auge</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	279
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	316

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	317
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	317
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	318
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	318
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	322
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	322
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	322
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	323
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	323
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	327
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	327
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	328
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	328

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Aggregation Zytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	329
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Aggregation Neutropenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	333
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Aggregation Neutropenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	333
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Aggregation Neutropenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	334
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Aggregation Neutropenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	334
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Aggregation Neutropenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	335
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	339
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	339
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	340
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	340
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	341
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	345
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	345
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	346

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	346
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	347
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	351
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	351
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	352
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i> ...	352
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i> ...	353
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	357
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	357
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	358
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	358
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	359
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	363

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	363
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	364
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	364
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....	365
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	369
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	369
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	370
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS..	370
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS..	371
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	375
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	375
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	376
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	376

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation COVID-19, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	377
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Hepatitis B-Reaktivierung, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	381
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Hepatitis B-Reaktivierung, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	381
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Hepatitis B-Reaktivierung, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	382
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Hepatitis B-Reaktivierung, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS..	382
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Hepatitis B-Reaktivierung, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS..	383
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SMQ Opportunistische Infektionen, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	387
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SMQ Opportunistische Infektionen, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	387
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SMQ Opportunistische Infektionen, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	388
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SMQ Opportunistische Infektionen, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....	388
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SMQ Opportunistische Infektionen, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....	389
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Tumorlyse-Syndrom, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	393
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Tumorlyse-Syndrom, ASZT-ungeeignete Safety-Population</i> , 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	393

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	394
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	394
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	395
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	400
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	400
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	401
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	401
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	402
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	402
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	404
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	443
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	443
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	445

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	445
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung</i> , <i>Schwellenwert ≥ 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	456
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung</i> , <i>Schwellenwert ≥ 15 Punkte</i> , Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>beeinträchtigt</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	457
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Standardrisiko</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	461
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Zytogenetisches Risiko</i> , Kategorie <i>Hochrisiko</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS ..	461
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	461
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS ≥ 1</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	462
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)</i> , Kategorie <i>ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	462
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)</i> , Kategorie <i>ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	463
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	467
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	467
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	468
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte</i> , Subgruppe	

<i>Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....</i>	468
<i>Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie Stadium I, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS....</i>	471
<i>Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie Stadium II, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS ..</i>	472
<i>Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie Stadium III, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS .</i>	472
<i>Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Kategorie ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	475
<i>Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Kategorie ASZT-geeignet (EMA-Kriterien), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	476
<i>Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie Abstammung, Kategorie weiß, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	481
<i>Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie Subgruppe Abstammung, Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Safety-Population2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....</i>	481
<i>Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie Subgruppe Region, Kategorie Europa, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	482
<i>Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie Subgruppe Region, Kategorie Nordamerika, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS ...</i>	482
<i>Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie Subgruppe Region, Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	483
<i>Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	483
<i>Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie Subgruppe Abstammung, Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS</i>	484

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	484
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Nordamerika</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	485
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>andere</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	485
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	488
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	489
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	489
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	490
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	493
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	494
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	494
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	495
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19</i> , Subgruppe: <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	497

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19</i> , Subgruppe: <i>Geschlecht</i> , Kategorie männlich, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS.....	498
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie weiß, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	500
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC</i> , Subgruppe: <i>Abstammung</i> , Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS	501
Abbildung 4-184 (Anhang): Flowchart zur Studie CEPHEUS (2. Datenschnitt: 07.05.2024, ITT-Population).....	658

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
D-VRd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eGFR	Elektronischer Erhebungsbogen (Case Report Form)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma 20
EQ-5D VAS	EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-5D-3L	EuroQol Five Dimension Questionnaire 3 Levels
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimension Questionnaire 5 Levels
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FISH	Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation)
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-Stimulationsfaktor
HLT	Begriff hoher Ebene (High-Level Term)
HR	Hazard Ratio

HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions)
ISR	Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction)
ISS	International Staging System
ITT	Intention-To-Treat
IWRS	Interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactives Web-Response System)
KOF	Körperoberfläche
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
min	Minute
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomografie (Magnetic Resonance Imaging)
MRU	Medical Resource Utilization
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
n.d.	nicht durchgeführt
NA	Nicht verfügbar

NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NDMM	neu diagnostiziertes multiples Myelom
NEC	Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
NGS	Next Generation Sequencing
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PFS2	PFS nach der nächsten Therapielinie
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Terms nach MedDRA)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
sARR	Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (Systemic Administration-Related Reaction)
sCR	Stringent Complete Response
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
SZT	Stammzelltransplantation
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TMP	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very good partial response)
VRd	Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Rahmen des vorliegenden Dokuments bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven 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 Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (DVMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

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

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 54767414MMY3019 (Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason vs. Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, NCT03652064, im Folgenden „CEPHEUS“) bewertet. Die Studie CEPHEUS 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 Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Daratumumab. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in 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 CEPHEUS 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 CEPHEUS 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 CEPHEUS.

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, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens in der Zielpopulation erfolgt, der gängigen klinischen Praxis entsprechend, ein Zuschnitt der Studienpopulation auf Patienten ≥ 70 Jahre und Patienten jünger als 70 Jahre, die nach ärztlichem Ermessen beim Screening als nicht für eine ASZT geeignet eingestuft wurden. Eine post-hoc gebildete Subgruppe entsprechend der EMA-Definition zur ASZT-Eignung wird ergänzend dargestellt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

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

Es werden weitere Endpunkte zur Mortalität und Morbidität ergänzend dargestellt.

4.1.6.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel der Onkologie. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* weist einen numerischen Vorteil nahe der Signifikanzgrenze zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,66 [0,42; 1,04]; p=0,0702) auf, womit sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT ergibt.

Aufgrund eines hohen Anteils an COVID-19 Todesfällen zu einem frühen Zeitpunkt, als noch keine Schutzmaßnahmen etabliert waren, ist infolge der bekannten erhöhten Infektanfälligkeit, die durch Daratumumab induziert wird, eine Verzerrung in der Analyse des Gesamtüberlebens durch COVID-19 zuungunsten des Daratumumab-Arms in der Studie CEPHEUS anzunehmen. In der heutigen Versorgungssituation ist der Einfluss von COVID-19 minimiert, weshalb der Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle*, eine in Bezug auf die Versorgungsrealität unverzerrtere Analyse darstellt.

Im ergänzend dargestellten Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175).

4.1.6.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird insbesondere aus dem patientenrelevanten Endpunkt *anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)* und weiter den patientenberichteten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* abgeleitet. Außerdem werden die *MRD-*

Negativitätsrate und anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr und 2 Jahre) sowie als klinisch relevante Endpunkte das *Progressionsfreie Überleben* sowie die *Ansprechraten* ergänzend dargestellt.

Das mit der Therapie intendierte Ziel ist bei symptomatischen Patienten das langanhaltende und tiefe Ansprechen, bzw. die Langzeitremission. Patienten in einer Langzeitremission haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung und es tritt keine klinische Symptomatik auf, was einer funktionellen Heilung entspricht. Das Erreichen einer funktionellen Heilung ist für die Patienten im Anwendungsgebiet möglich und stellt unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis dar.

Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)

Der Zustand einer funktionellen Heilung, die der Abwesenheit klinisch sichtbarer Zeichen der Erkrankung gleichkommt, wird in der Studie CEPHEUS insbesondere durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* ausgedrückt.

Wie in allen onkologischen Erkrankungen ist das Auftreten eines Rezidivs nach vorheriger Abwesenheit der klinisch sichtbaren Zeichen der Erkrankung von hoher Relevanz für Patientinnen und Patienten.

Es zeigt sich in der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)* für die Schwellenwerte 10^{-5} (OR=2,04 [1,13; 3,68]; p=0,0181) und 10^{-6} (OR=2,41 [1,10; 5,27]; p=0,0248) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 104% bis 141% höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante funktionelle Heilung zu erreichen.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte

Es zeigt sich in der *Symptomskala Obstipation* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Erstmalige Verschlechterung* um ≥ 10 Punkte. Das Risiko, eine patientenrelevante *Erstmalige Verschlechterung* einer *Obstipation* zu erleiden, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 31% reduziert im Vergleich zum Kontrollarm (HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0108).

Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

EQ-5D VAS und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Im *EQ-5D VAS* und *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

In der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,30 [0,18; 0,51]; $p<0,0001$). Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.5 ergibt sich daraus ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Ergänzende Darstellung

Entsprechend der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich auch für die ergänzend dargestellten Endpunkte *MRD-Negativitätsrate*, *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr bzw. 2 Jahre)* und *Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq CR$)* statistisch signifikante Vorteile mit beiden Schwellenwerten zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab.

Ein Großteil der Patienten erreicht unter Daratumumab eine MRD-Negativität mit Schwellenwert 10^{-5} (60,4%) und auch dem konservativeren Schwellenwert 10^{-6} (45,8%). In der Studie CEPHEUS zeigt sich für beide Schwellenwerte ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (Schwellenwert 10^{-5} : OR=2,37 [1,47; 3,80]; $p=0,0004$; Schwellenwert 10^{-6} : OR=2,28 [1,40; 3,73]; $p=0,0009$).

In der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (1 Jahr)* zeigen sich für die Schwellenwerte 10^{-5} (OR=2,27 [1,39; 3,70]; $p=0,0009$) und 10^{-6} (OR=2,47 [1,40; 4,34]; $p=0,0015$) und in der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)* für die Schwellenwerte 10^{-5} (OR=2,14 [1,27; 3,61]; $p=0,0040$) und 10^{-6} (OR=1,92 [1,05; 3,53]; $p=0,0336$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen 80,6% der Studienteilnehmer ein *komplettes Ansprechen oder besser ($\geq CR$)*, im Kontrollarm 61,4 % (OR=2,65 [1,55; 4,54]; $p=0,0003$). Auch hier sind nachhaltige Ergebnisse zu beobachten, wie der statistisch signifikante Vorteil der Dauer des Ansprechens beweist (HR=0,37 [0,22; 0,60]; $p<0,0001$).

Die nachhaltige Wirksamkeit der Kombination D-VRd beweist sich ebenfalls durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab im *Progressionsfreien Überleben* (HR=0,51 [0,35; 0,74]; $p=0,0004$).

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)* sowie der patientenberichteten Symptomatik. Die *Symptomskala Obstipation* weist einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Erstmaligen Verschlechterung* um ≥ 10 Punkte auf. Diese Ergebnisse werden gestützt durch die ergänzend dargestellten Endpunkte in der Morbidität. Bei dem durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* ausgedrückten Zustand der funktionellen Heilung, welcher der Abwesenheit klinisch sichtbarer Zeichen der Erkrankung gleichkommt, handelt es sich um eine nachhaltige und gegenüber der

zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab. Somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

4.1.6.4 Verträglichkeit

Gesamtraten

In den *UE*, die zum Therapieabbruch führen (*Abbruch aller Therapiekomponenten*) tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab auf (HR=0,33 [0,16; 0,66]; p=0,0018). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 67 % geringere Wahrscheinlichkeit, ein UE, das zum Therapieabbruch führt (alle Komponenten), zu erleiden.

Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist, was bei dem Abbruch aller Therapiekomponenten der Fall ist. Bei Mehrfachkombinationen, wie der vorliegenden 4-fach Kombination mit Daratumumab wird die Möglichkeit des patientenindividuellen Therapiemanagements als großer Vorteil gesehen, was allgemein mehr Flexibilität in der Therapie bedeutet.

Das flexiblere Therapiemanagement ermöglicht eine jeweils individuelle Adaption der Substanzen, was wiederum in einer besseren Verträglichkeit der Gesamttherapie und der Fortführung eben dieser wirksamen Therapie resultiert. Das bestätigen auch klinische Experten in unterschiedlichen Nutzenbewertungsverfahren (1, 2).

Für den behandelnden Arzt stellt der Abbruch aller Therapiekomponenten die letzte Handlungsmöglichkeit dar, auf UE zu reagieren. Mit dem Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist daher auch eine Zeit, in der der Patient nicht adäquat behandelt wird und eine nachfolgende Eskalation der Therapie erforderlich wird. Dies wirkt sich zusätzlich auf den Patienten psychisch belastend aus.

In keiner der weiteren 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. Im Anschluss werden die statistisch signifikanten SOC und PT diskutiert.

UE von besonderem Interesse*Neutropenie*

Im Rahmen der *UE von besonderem Interesse – Neutropenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,53 [1,09; 2,16]; p=0,0149). Nahezu alle Ereignisse sind auf das *PT Neutropenie* zurückzuführen, welches unten weiter beleuchtet wird.

Zytopenie

Im Rahmen der *UE von besonderem Interesse – Zytopenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,40 [1,06; 1,86]; p=0,0191). Der Group Term setzt sich zusammen aus Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Lediglich in dem *PT Neutropenie* ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* zu beobachten. Dieser Nachteil spiegelt sich bereits im *UE von besonderem Interesse Neutropenie*, der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dem *PT Neutropenie* wider.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208). Die meisten Ereignisse treten im *PT COVID-19* auf, welches unten weiter beleuchtet wird.

Virale Infektionen

Bei den *Viralen Infektionen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,49 [1,05; 2,11]; p=0,0270). Hier sind ebenfalls die meisten Ereignisse auf COVID-19 zurückzuführen (3).

COVID-19

Bei *COVID-19* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,60 [1,01; 2,53]; p=0,0435). Mit steigender Impfungsrate sank auch die Rate schwerwiegender COVID-19-Ereignisse und Sterblichkeit (3).

UE auf Ebene der SOC und PT*SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

In der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208). Die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* wurde bereits in den *UE von besonderem Interesse* näher betrachtet und ist maßgeblich auf das *PT COVID-19* zurückzuführen.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,50 [1,14; 1,98]; p=0,0043). Die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* gleicht dem bereits beschriebenen *UE von besonderem Interesse Zytopenie*. Einzig das *PT Leukopenie* wird hier zusätzlich betrachtet, welches jedoch ausgeglichen ist zwischen den Studienarmen (*Gesamt UE*: D-VRd: 11,1%; VRd: 12,0%).

PT COVID-19

In dem *PT COVID-19* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,66 [1,04; 2,67]; p=0,0347). Mit steigender Impfungsrate sank auch die Rate schwerwiegender COVID-19 Ereignisse und Sterblichkeit (3).

In dem *PT Erythem an der Injektionsstelle* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=2,86 [1,21; 6,79]; p=0,0169). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Konjunktivitis

In dem *PT Konjunktivitis* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=9,07 [1,16; 70,91]; p=0,0356). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Neutropenie

In dem *PT Neutropenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,49 [1,06; 2,11]; p=0,0227). Es treten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den weiteren UE-Kategorien auf. Neutropenie gehört gemäß Fachinformation zu den häufigen Nebenwirkungen und entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von Daratumumab (4).

PT Unwohlsein

In dem *PT Unwohlsein* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=0,33 [0,13; 0,87]; p=0,0242).

PT Dehydration

In dem *PT Dehydration* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=0,27 [0,07; 0,98]; p=0,0457).

PT Trockenes Auge

In dem *PT Trockenes Auge* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=0,37 [0,14; 0,99]; p=0,0479).

PT Hämatom

In dem *PT Hämatom* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=9,89 [1,28; 76,70]; p=0,0283). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Dysurie

In dem *PT Dysurie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=3,20 [1,06; 9,66]; p=0,0394). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Hypogammaglobulinämie

In dem *PT Hypogammaglobulinämie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=4,89 [1,09; 21,92]; p=0,0380). Die meisten Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Im Endpunkt *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab gegenüber der Vergleichstherapie eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Patienten unter Daratumumab haben eine 67 % geringere Wahrscheinlichkeit einen Verlust einer wirksamen Erstlinientherapie im Anwendungsgebiet zu erleiden.

Bei der Einzelbetrachtung von *UE von besonderem Interesse* und SOC/PT sind auf Ebene *Gesamt UE* Vor- und Nachteile aufgetreten, wobei letztere zu einem Großteil auf die *PT Neutropenie* und *COVID-19* zurückzuführen sind. Insgesamt bestätigt sich in der Studie CEPHEUS das bereits bekannte und gut zu steuernde Verträglichkeitsprofil von Daratumumab.

Daraus ergibt sich eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und aufgrund des in Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen Verzerrungspotenzial ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.1.6.5 Subgruppenanalysen

In der Studie CEPHEUS 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 Analysepopulation. 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 gesamten Analysepopulation der Studie CEPHEUS abgeleitet.

4.1.6.6 Gesamtschau

Die Ergebnisse der Studie CEPHEUS zeigen durch die Hinzunahme von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VRd ein konsistentes Bild mit signifikanten Vorteilen in der Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich folgendes Bild:

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich im Endpunkt *Gesamtüberleben* ein numerisch deutlicher Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Es ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich durch die anhaltende MRD-Negativität konsistente Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den Endpunkten des Ansprechens als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Die *Symptomskala Obstipation* weist einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Erstmaligen Verschlechterung* um ≥ 10 Punkte auf. Bei dem durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* ausgedrückten Zustand funktioneller Heilung, welcher der Abwesenheit klinisch sichtbarer Zeichen der Erkrankung gleichkommt, handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab. Somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Nebenwirkungen** zeigen sich in der Studie CEPHEUS keine klinisch relevanten, über das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil hinaus gehenden, zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse das bereits bekannte und gut zu steuernde Verträglichkeitsprofil von Daratumumab. Darüber hinaus zeigt der statistisch signifikante Vorteil zugunsten des Behandlungsarms in den *unerwarteten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* eine Vermeidung von relevanten Nebenwirkungen zum Vorteil der Kombination mit Daratumumab. Daraus ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die nicht für eine ASZT geeignet sind.

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 2. Datenschnitt (07.05.2024)
Gesamtbewertung
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität
Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,66 [0,42; 1,04]; p=0,0702
Mortalität
Ergänzend dargestellte Endpunkte
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle
NA vs. NA Monate HR=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175
Morbidität
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
25,7% vs. 14,5% OR=2,04 [1,13; 3,68]; p=0,0181
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
15,3% vs. 6,9% OR=2,41 [1,10; 5,27]; p=0,0248
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
3,06 vs. 1,64 Monate HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0108
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. 63,21 Monate HR=0,30 [0,18; 0,51]; p<0,0001
Morbidität

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)
Ergänzend dargestellte Endpunkte
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5} Zellen
60,4% vs. 39,3% OR=2,37 [1,47; 3,80]; p=0,0004
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-6} Zellen
45,8% vs. 26,9% OR=2,28 [1,40 3,73]; p=0,0009
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
46,5% vs. 27,6% OR=2,27 [1,39; 3,70]; p=0,0009
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
31,9% vs. 15,9% OR=2,47 [1,40; 4,34]; p=0,0015
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
36,8% vs. 21,4% OR=2,14 [1,27; 3,61]; p=0,0040
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
23,6% vs. 13,8% OR=1,92 [1,05; 3,53]; p=0,0336
Gesamtansprechen ($\geq$PR)
98,6% vs. 91,0% OR=7,17 [1,60; 32,11]; p=0,0033
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq$VGPR)
93,8% vs. 87,6% OR=2,12 [0,92; 4,87]; p=0,0720
Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq$CR)
80,6% vs. 61,4% OR=2,65 [1,55; 4,54]; p=0,0003
Zeit bis zum ersten Ansprechen
0,79 vs. 0,79 Monate HR=1,14 [0,87; 1,49]; p=0,3470
Dauer des Ansprechens
NA vs. NA Monate HR=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001
Progressionsfreies Überleben
NA vs. 49,61 Monate HR=0,51 [0,35; 0,74]; p=0,0004

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Beleg für einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
Verträglichkeit Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Gesamt UE
0,13 vs. 0,23 Monate HR=1,20 [0,92; 1,57]; p=0,1771
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
0,87 vs. 1,48 Monate HR=1,05 [0,82; 1,36]; p=0,6858
Schwerwiegende UE
12,32 vs. 8,31 Monate HR=0,93 [0,70; 1,23]; p=0,6004
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)
NA vs. 44,19 Monate HR=0,76 [0,54; 1,07]; p=0,1146
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)
NA vs. NA Monate HR=0,33 [0,16; 0,66]; p=0,0018
UE von besonderem Interesse
<i>Neutropenie</i> Gesamt UE 21,06 vs. NA Monate HR=1,53 [1,09; 2,16]; p=0,0149
<i>Zytopenie</i> Gesamt UE 1,12 vs. 5,09 Monate HR=1,40 [1,06; 1,86]; p=0,0191
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Gesamt UE 2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208
<i>Virale Infektionen</i>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)
<i>Gesamt UE</i> 35,91 vs. 47,97 Monate HR=1,49 [1,05; 2,11]; p=0,0270
<i>COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 51,52 vs. NA Monate HR=1,60 [1,01; 2,53]; p=0,0435
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> <i>Gesamt UE</i> 0,94 vs. 4,17 Monate HR=1,50 [1,14; 1,98]; p=0,0043
<i>PT COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 53,82 vs. NA Monate HR=1,66 [1,04; 2,67]; p=0,0347
<i>PT: Erythem an der Injektionsstelle</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,86 [1,21; 6,79]; p=0,0169
<i>PT Konjunktivitis</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,07 [1,16; 70,91]; p=0,0356
<i>PT Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 21,26 vs. NA Monate HR=1,49 [1,06; 2,11]; p=0,0227
<i>PT Unwohlsein</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,33 [0,13; 0,87]; p=0,0242
<i>PT Hypokaliämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,09 [1,26; 3,46]; p=0,0042
<i>PT Dehydration</i> <i>Gesamt UE</i>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)
NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 0,98]; p=0,0457
<i>PT Trockenes Auge</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,37 [0,14; 0,99]; p=0,0479
<i>PT Hämatom</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,89 [1,28; 76,70]; p=0,0283
<i>PT Dysurie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,20 [1,06; 9,66]; p=0,0394
<i>PT Hypogammaglobulinämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,89 [1,09; 21,92]; p=0,0380
Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ; EQ-5D: EuroQoL Five Dimensions; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

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 4A beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (4).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem Anwendungsgebiet:

Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (4).

Mit dem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab vom 16.05.2024 (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1014) wurde für das Anwendungsgebiet Erwachsene mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, die folgende zVT festgelegt:

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) (5)

Da dieses Anwendungsgebiet und das der gegenständlichen Nutzenbewertung identisch sind, folgt Johnson & Johnson der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT, ergänzt um die Kombination Daratumumab mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, und zeigt Daten für den Vergleich gegen Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (6) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA herangezogen (8). Zur Beantwortung der Fragestellung im gegenständlichen Indikationsgebiet ist eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (Evidenzstufe 1b) verfügbar. Dementsprechend wird diese Evidenz als bestverfügbare Evidenz zur Beantwortung der gegenständlichen Fragestellung herangezogen. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (4).

Vergleichstherapie

Für das gegenständliche Anwendungsgebiet von Daratumumab in der subkutanen Applikation lautet die zVT:

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd)

oder

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)

oder

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP)

oder

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) (5)

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (6) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

Der Einschluss des Studientyps orientiert sich an der Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA (8). Demnach sind RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer

Bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich in der Regel um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren

unerwünschten Ereignissen (UE)) kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Publikationstyp

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

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Die Tabelle 4-2 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet unter 4.2 der Fachinformation entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Daratumumab (4)
Intervention	E2	Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (4)
Dosierung	E3	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gemäß der entsprechenden Dosierungsangaben in der Fachinformation von Daratumumab (4)	A3	Dosierung abweichend	Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab (4)
Vergleichstherapie	E4	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, und Dexamethason (DRd) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) <i>oder</i> • Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (TMP) <i>oder</i> • Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer	A4	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß (6)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
		peripheren Polyneuropathie; vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)			
Endpunkte	E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit	A5	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (6)
Studientyp	E6	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A6	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (6)
Studiendauer	E7	Jede Studiendauer	A7	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist.
Publikationstyp ^a	E8	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A8	Review, Abstract, Poster Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (6)
Studienstatus	E9	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A9	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.			
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.07.2025). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Intervention umfasst dabei das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab als auch die in Kombination gegebenen Wirkstoffe Bortezomib und Lenalidomid, die ebenfalls unter Verwendung ihrer Synonyme gesucht werden. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Methodenpapier 7.0 (7) empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (8, 9). Die in Cochrane CENTRAL gefundenen Treffer wurden nicht bezüglich des Studientyps eingegrenzt. Die Suche wird in MEDLINE und EMBASE auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/>), das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) (https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/_node.html) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Daratumumab durchsucht (Suchzeitpunkt: 01.07.2025).

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 (World Health Organization) ICTRP verzichtet werden (10).

Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid 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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 09.07.2025). 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

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

Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-8 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

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

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-6) durch 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von 2 Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-6) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens

hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß den vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

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 (ITT: Intention-to-treat), 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-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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.

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie CEPHEUS erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) 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 CEPHEUS, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

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

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Serum-FLC-Bestimmung (FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain))
- Art der messbaren Erkrankung
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)
- Zeit seit der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms
- Anzahl der lytischen Knochenläsionen
- Anzahl der extramedullären Plasmozytome
- Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks
- Prozentualer Anteil Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen im Knochenmark (Biopsie)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen im Knochenmark (Aspirat)

- Zellularität des Knochenmarks anhand einer Biopsie
- Zellularität des Knochenmarks anhand eines Aspirats
- Zytogenetisches Risiko

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (11). 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 (7). Klinisch ist zur Einordnung des Nutzens entscheidend, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
 - Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle
- Morbidität
 - MRD-Negativitätsrate (Minimale Resterkrankung, Minimal Residual Disease)
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Ansprechraten
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma 20 (EORTC QLQ-MY20) – Symptomskalen

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel der Onkologie. Aufgrund eines hohen Anteils an COVID-19 Todesfällen in der Studie CEPHEUS ist aufgrund der bekannten erhöhten Infektanfälligkeit, die durch Daratumumab induziert wird, die Analyse des Gesamtüberlebens durch COVID-19 zuungunsten des Daratumumab-Arms verzerrt (COVID-19 Todesfälle: Interventionsarm: 21,2 %; Kontrollarm: 6,4 %). Ein Großteil der COVID-19 Todesfälle trat während der Hochphase der COVID-19 Pandemie 2020-2021 auf, in der später bekannte Schutzmaßnahmen noch nicht etabliert waren (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.11). Im vorliegenden Dossier werden parallel zum Studienbericht folgende Endpunkte in der Endpunktkategorie Mortalität dargestellt:

- *Gesamtüberleben*
- *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle*

Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle; Gesamtüberleben

Operationalisierung

Gesamtüberleben

In der dargestellten Studie CEPHEUS wird der Endpunkt *Gesamtüberleben* definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes des Studienteilnehmenden jeglicher Ursache.

Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle

In der dargestellten Studie CEPHEUS wird der Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache mit Ausnahme COVID-19-bedingter Todesfälle.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein zentrales Therapieziel der Onkologie dar (7, 12, 13).

Validität

Die Feststellung des *Gesamtüberlebens* ist eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation der Patienten bzw. der behandelnden Personen. Es handelt sich um eine valide Erhebung dieses Endpunkts. Die Validität ist auch bei Studien in einem offenen Studiendesign gegeben.

4.2.5.2.2 Morbidität

Das mit der Therapie intendierte Ziel ist bei symptomatischen Patienten die Langzeitremission, bzw. das langanhaltende und tiefe Ansprechen. Patienten mit solch einem Ansprechen haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung und es tritt keine klinische Symptomatik auf, was einer funktionellen Heilung entspricht. Das Erreichen einer funktionellen Heilung ist für die Patienten im Anwendungsgebiet möglich und stellt unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis dar.

Das tiefe Ansprechen wird durch das Ansprechen selbst und durch die MRD-Negativität gemessen. Der Zustand einer funktionellen Heilung besteht in dem gleichzeitigen und andauernden Erreichen einer MRD-Negativität und eines kompletten Ansprechens, welches in der Studie CEPHEUS durch die anhaltende MRD-Negativität ausgedrückt wird.

MRD-Negativität und Ansprechen

Operationalisierung

Die Ansprechraten sind definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die während der Studie eines der folgenden Kategorien des Ansprechens erreichen. Das jeweilige Ansprechen muss vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie erreicht werden. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (IMWG: International Myeloma Working Group) basierenden Computeralgorithmus.

In diesem Dossier werden folgende Kategorien des Ansprechens dargestellt:

- *Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq CR$) (stringent Complete Response, sCR+Complete Response, CR)*
- *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) (sCR+CR+Very Good Partial Response, VGPR)*
- *Gesamtansprechen ($\geq PR$) (sCR+CR+VGPR+Partial Response, PR)*

Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Dokumentation eines bestätigten Ansprechens ($\geq PR$) für Studienteilnehmende, die ein PR oder besser als bestes Ansprechen zeigen.

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation eines partiellen Ansprechens oder besser und dem Datum der ersten

Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt.

Die MRD-Negativitätsrate ist in der Studie CEPHEUS definiert als der Anteil der Studienteilnehmenden, die ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq$ CR) sowie eine MRD-Negativität erreichen. Dieser Zustand muss nach dem Datum der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, erreicht werden.

Im Dossier dargestellt werden die:

- *MRD-Negativitätsrate*: Erreichen eines kompletten Ansprechens oder besser ($\geq$ CR) und MRD-Negativität zum Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6} Zellen.
- *Anhaltende MRD-Negativitätsrate*: Erreichen eines kompletten Ansprechens oder besser ($\geq$ CR) und MRD-Negativität zum Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6} Zellen definiert als 2 aufeinanderfolgende MRD-Negativitäts-Ergebnisse gleich oder unterhalb von 10^{-5} bzw. 10^{-6} Zellen, die mindestens 12 Monate, 24 Monate oder 36 Monate voneinander entfernt liegen, ohne dass eine MRD-Positivität (10^{-4} bzw. 10^{-5} Zellen oder höher) dazwischen festgestellt wird.

Studienteilnehmende mit positivem oder mehrdeutigem MRD-Status sowie mit fehlendem MRD-Status gelten als Studienteilnehmende mit nicht erreichter MRD-Negativität.

Der MRD-Status wird mittels NGS-Untersuchung (NGS: Next Generation Sequencing) des Knochenmarkaspirats untersucht.

Patientenrelevanz

Gemäß der S3-Leitlinie ist eine detaillierte und korrekte Einschätzung des Therapieansprechens für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes unter Therapie von entscheidender Bedeutung. Insbesondere in der Erstlinie ist das Ziel der Behandlung, ein möglichst tiefes Ansprechen und eine Langzeitremission zu (13) erreichen. Die S3-Leitlinie klassifiziert dabei das Fortschreiten der Tumorentwicklung nach vorheriger kompletter Remission als Rezidiv und grenzt dieses von der Krankheitsprogression ab, die als Fortschreiten der Erkrankung nach einem geringerem als kompletten Ansprechen definiert ist (13).

Patienten in einer Langzeitremission haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung und es tritt keine klinische Symptomatik auf, was einer funktionellen Heilung entspricht. Der Zustand einer funktionellen Heilung wird durch das gleichzeitige und andauernde Erreichen einer MRD-Negativität bei komplettem Ansprechen erreicht. Ein Rezidiv nach Erreichen dieses Zustands beendet den Zustand der funktionellen Heilung und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, weshalb es diesen Zustand möglichst lange aufrechtzuerhalten gilt.

Das Erreichen einer funktionellen Heilung ist für die Patienten im Anwendungsgebiet möglich und stellt unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis dar. In der Studie CEPHEUS wird dies durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* gemessen.

Als Maß für die funktionelle Heilung ist der Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* in der Studie CEPHEUS im gegenständlichen Anwendungsgebiet patientenrelevant. Die weiteren Endpunkte zur MRD-Negativität, sowie zum Ansprechen werden ergänzend dargestellt.

Validität

Die Feststellung des Ansprechens erfolgt durch einen auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. Somit ist die Feststellung des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

Bei dem Endpunkt MRD-Negativitätsrate handelt es sich um einen validen Endpunkt im Rahmen klinischer Studien (16-18).

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod aufgrund eines Progresses, ohne dass der Patient eine nachfolgende Myelomtherapie erhalten hat, wird als Ereignis gezählt.

Patientenrelevanz

Nach dem Erreichen der bestmöglichen Remission ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Patienten, bei denen Symptomkontrolle und die Normalisierung myelombedingter Komplikationen erreicht wurden, den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüchen, Infektionen und die Gefahren eines anämischen Zustandes zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern.

Bei Vorliegen mindestens eines der in den CRAB-Kriterien (CRAB: Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions)) festgelegten Grenzwerte liegen myelombedingte Endorganschäden vor, die gemäß S3-Leitlinie eine Behandlung indizieren (13). Die Leitlinie führt aus, dass zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (13) die Entscheidung der erneuten Therapienotwendigkeit bzw. der Indikation zur Therapieumstellung getroffen werden muss. Durch das Messen der Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A) und Knochenbeteiligung (B) wird ein großer Teil der Symptomatik erfasst. Dabei bestimmen die Grenzwerte jeweils einen Zustand, in dem ein hohes Risiko für das Auftreten von den Patienten belastenden Symptomen oder bedrohlichen Komplikationen besteht oder diese bereits vorliegen.

Die Entscheidung zur Einleitung einer Folgetherapie markiert somit den Zeitpunkt, zu dem durch das Fortschreiten der Erkrankung eine Eskalationsstufe erreicht ist, die leitlinienkonform den Grund für die Einleitung der Rezidivtherapie bildet. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (19) wird angeführt, dass die „Verringerung von Krankheitssymptomen oder die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten oder zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen [ist] entscheidend“ ist. Im Einklang damit ist auch ein verhindertes Symptom als patientenrelevant einzustufen, wenn aufgrund der in der S3-Leitlinie genannten Kriterien absehbar ist, dass das Symptom spürbar und ggf. mit Komplikationen behaftet zu erwarten ist. Daher wird die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt.

Validität

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (19) weist der G-BA auf die Schwierigkeit in der Operationalisierung dieses Endpunktes aufgrund der starken Abhängigkeit von individuellen Patienten-Arzt-Entscheidungen hin. Dadurch wird nicht die Patientenrelevanz des Endpunktes an sich infrage gestellt. Die Schwierigkeiten in der Operationalisierung, die vor allem in der Dokumentation der patientenindividuellen Therapieentscheidung liegen, könnten jedoch die Quantifizierung des Zusatznutzens aufgrund dieses Endpunktes beeinträchtigen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* stellt ein objektiv messbares, patientenrelevantes Ereignis dar, jedoch wird aus den vorgenannten Gründen keine Quantifizierung des Zusatznutzen vorgenommen.

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus (20).

Patientenrelevanz

Das Progressionsfreie Überleben ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Eintreten der Krankheitsprogression). Das Progressionsfreie Überleben gilt als zentrales Therapieziel im Multiplen Myelom (12, 13) und wird von regulatorischen Behörden als primärer Studienendpunkt in klinischen Studien in der Onkologie anerkannt (21, 22).

Die klinische Relevanz ist gegeben, da unbehandelte bzw. unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden (23). Des Weiteren ist der Endpunkt Progressionsfreies Überleben geeignet, um auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (24).

Die Feststellung eines Progresses erfolgt nach den Kriterien der IMWG, wodurch dieser Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet wird, wobei hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS auch innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen (20).

Die Ergebnisse zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, jedoch nicht für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt durch einen in einer früheren Studie (20) zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. Somit ist die Feststellung des Progressionsfreien Überlebens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Ebenso ist die Feststellung des Gesamtüberlebens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation der Patienten bzw. der behandelnden Personen. Es handelt sich um eine valide Erhebung dieses Endpunkts.

EQ-5D VAS

Das Instrument EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus 2 Komponenten zusammengesetzt. Die 1. Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus 5 Dimensionen mit je 3 oder 5 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 Aktivitäten, Schmerz, Angst). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die 2. Komponente ist eine visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) 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 (25), u. a. für Deutschland (26).

Operationalisierung

Die Veränderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels EQ-5D VAS ist 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 Studienteilnehmenden sind (jeweils vor anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler):

- Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline)
- Zyklus 2-8 Tag 1

- Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression
- 30 Tage nach Behandlungsende
- Follow-up-Phase
 - Alle 16 Wochen nach Krankheitsprogression
 - zum Start einer nachfolgenden Therapie
 - 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie

Bei Studienteilnehmenden, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.

In diesem Dossier werden die Veränderungen durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (27). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7), 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 (6) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7) entsprechen. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird dementsprechend ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet. Dieses sind für die EQ-5D VAS 15 Punkte.

Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit einem Multiplen Myelom leiden unter krankheitsspezifischer Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Die zu beobachtenden Symptome sind vielfältig; zu den häufigsten zählen Schmerz, Fatigue und Einschränkungen hinsichtlich der physischen Funktionalität (28). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (7).

Mit der EQ-5D VAS gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (11) ist der Nutzen eines Arzneimittels gegeben, wenn patientenrelevante therapeutische Effekte 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 (29)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weit verbreitet (30). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (31). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (32). Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird, beschränkt sich die Darstellung der Validität und Operationalisierung auf diese.

Die EQ-5D VAS wurde von König et al. in einer Studie mit 152 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen validiert (33). Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente EQ-5D und SF-36 (SF: Short Form) sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (33). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test-/Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (33) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (34), Ösophaguskarzinom (35)). Als generisches Instrument ist die EQ-5D VAS vom G-BA in den Beschlüssen von zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen (z. B. Daratumumab (36)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden und ist als valide anzusehen.

EORTC QLQ-C30

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 (37).

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

Zusätzlich bilden 2 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 (38) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau (38).

Operationalisierung

Die Veränderung in den EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler):

- Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline)
- Zyklus 2-8 Tag 1

- Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression
- 30 Tage nach Behandlungsende
- Follow-up-Phase
 - zum Start einer nachfolgenden Therapie
 - 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie

Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen in den EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (39). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7), 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 (10).

Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht somit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der Verfo sowie den Vorgaben im IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7) ab, bei denen zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit Multiplem Myelom leiden unter einer krankheitsspezifischen Symptomatik. Die zu beobachtenden Symptome sind vielfältig, zu den häufigsten zählen Schmerz, Fatigue und Einschränkungen hinsichtlich der physischen Funktionalität (28). Diese beeinträchtigen den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (7).

Validität

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind ein etabliertes Instrument zur Messung von krankheitsspezifischen Symptomen, deren Validität in verschiedenen onkologischen

Erkrankungen, u. a. auch spezifisch in der Indikation des Multiplen Myeloms, bestätigt ist (40-42).

EORTC QLQ-MY20

Das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für die Erkrankung Multiples Myelom entwickeltes patientenberichtetes Instrument, das in Kombination mit dem Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen und 2 Funktionsskalen abgeleitet werden.

- Symptomskalen
 - Krankheitssymptome (6 Fragen)
 - Nebenwirkungen der Behandlung (10 Fragen)

Die EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

- Funktionsskalen
 - Zukunftsperspektive (3 Fragen)
 - Körperbild (1 Frage)

Die EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 20 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Die Ergebnisse werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (38) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau (38).

Operationalisierung

Die Veränderung in den *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen* unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler):

- Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline)
- Zyklus 2-8 Tag 1

- Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression
- 30 Tage nach Behandlungsende
- Follow-up-Phase
 - zum Start einer nachfolgenden Therapie
 - 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie

Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen in den *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen* durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (39). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7), 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 (10). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerFO (6) sowie den Vorgaben im IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit Multiplem Myelom leiden unter krankheitsspezifischer Symptomatik. Symptomatik gilt gemäß der VerFO des G-BA (6) als patientenrelevant. Die mittels des myelomassoziierten Fragebogens EORTC QLQ-MY20 erhobene erkrankungsspezifische Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren in der bewertungsgegenständlichen Indikation Multiples Myelom als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (43).

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 wurde speziell für die Indikation des Multiplen Myeloms als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 entwickelt und validiert (44).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

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

Operationalisierung

Die Veränderung im *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* und *EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen* unter der Therapie wird 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 vor anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler):

- Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline)
- Zyklus 2-8 Tag 1
- Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression
- 30 Tage nach Behandlungsende
- Follow-up-Phase
- Alle 16 Wochen nach Krankheitsprogression
 - zum Start einer nachfolgenden Therapie
 - 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie

Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen in den EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (39). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7) 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 (10). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden

validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerFO (6) sowie den Vorgaben im IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7, 44) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (11) patientenrelevant. Für die Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen.

Validität

Die Funktionsskalen sowie die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sind ein etabliertes Instrument zur Messung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, deren Validität in verschiedenen onkologischen Erkrankungen, u. a. auch spezifisch in der Indikation des Multiplen Myeloms, bestätigt ist (40-42).

EORTC QLQ-MY20

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 ist unter der Nutzen-Kategorie Morbidität dargestellt.

Operationalisierung

Die Veränderung in den *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen* wird 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 vor anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler):

- Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline)
- Zyklus 2-8 Tag 1
- Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression
- 30 Tage nach Behandlungsende
- Follow-up-Phase
- Alle 16 Wochen nach Krankheitsprogression
 - zum Start einer nachfolgenden Therapie

- 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie

Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.

In diesem Dossier werden die klinisch bedeutsamen Veränderungen in den *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen* durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (39). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7), 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 (10). Demnach ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodule ein Responsekriterium von 10 Punkten für die Responderanalysen anzuwenden. Dieses weicht damit von den Vorgaben der Modulvorlage und damit der VerFO (6) sowie den Vorgaben im IQWiG-Methodenpapier 7.0 (7) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (11) patientenrelevant. Für die Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 herangezogen.

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 wurde speziell für die Indikation des Multiplen Myeloms als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 entwickelt und validiert (44).

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Die *Unerwünschten Ereignisse (UE)* werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) dokumentiert. Diese sind definiert als *Unerwünschtes Ereignis*:

- das nach Beginn der Studienbehandlung auftritt, bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder dem Tag vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt

- das nach Beginn der Studienbehandlung zwar nicht unter der Behandlung auftritt, jedoch vom Studienarzt als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend betrachtet wird.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet:

- *Gesamt UE* (unabhängig vom Schweregrad) (nur ergänzend dargestellt)
- *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
- *Schwerwiegende UE*
- *UE, die zum Therapieabbruch führen* (≥ 1 Therapiekomponente)
- *UE, die zum Therapieabbruch führen* (alle Therapiekomponenten)

Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und der zugehörigen Bevorzugten Begriffe (Preferred Term, PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:

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

Des Weiteren werden verschiedene im Statistischen Analyseplan präspezifizierte *UE* von besonderem Interesse differenziert nach den genannten Schweregraden berichtet.

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 (11).

Validität

Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Studienarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß der aktuellen Version der NCI-CTCAE (NCI: National Cancer Institute). Die Codierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des Erhebungsbogens (Case report Form, CRF) gemäß MedDRA nach und PT. Die Dokumentation und die Codierung entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Analysepopulationen

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

- ASZT-ungeeignete (ASZT: Autologe Stammzelltransplantation) Population innerhalb der ITT-Population (ITT: Intention-To-Treat): definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, exklusive der Patienten, die für eine ASZT infrage kämen, diese aber ablehnen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Die Analysepopulation wird im Folgenden auch ASZT-ungeeignete Population genannt.
- ASZT-ungeeignete Population innerhalb der Safety-Population: definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine Komponente der Studienmediation erhalten hat (teilweise oder vollständig), exklusive der Patienten, die für eine ASZT infrage kämen, diese aber ablehnen. Die Population wird im Folgenden ASZT-ungeeignete Safety-Population genannt.

In die Studie CEPHEUS konnten Patienten mit einem Alter <70 Jahre eingeschlossen werden, die nach ärztlichem Ermessen prinzipiell ASZT-geeignet waren, eine ASZT aber abgelehnt haben. Bei Patienten unter 70 Jahren wurde durch den Prüfarzt die ASZT-Eignung bzw. Nichteignung festgestellt und entsprechend im eCRF dokumentiert. Die Patienten, die nach ärztlichem Ermessen prinzipiell für eine ASZT in Frage gekommen sind, diese aber abgelehnt haben, wurden aufgrund des Anwendungsgebiets für die Dossieranalyse ausgeschlossen. Der Zusanchnitt wurde für die Analysen im Dossier gemäß Stratifizierungsfaktor Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre und ungeeignet, <70 Jahre und ASZT abgelehnt, ≥70 Jahre) vorgenommen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

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

Tabelle 4-3: Analyse-Population in der Studie CEPHEUS

Studienpopulation	D-VRd (N)	VRd (N)	Gesamt (N)
ASZT-ungeeignete Population	144	145	289
ASZT-ungeeignete Safety-Population	144	142	287
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-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 CEPHEUS. Die 95%-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests werden mit einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Die verwendeten Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie CEPHEUS zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I, II oder III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre und ungeeignet, <70 Jahre und ASZT abgelehnt, ≥70 Jahre).

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* wird das mediane Gesamtüberleben mittels der Kaplan- Meier-Methode bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-rank-Test verwendet. Für die Quantifizierung des Effekts der Gabe von Daratumumab auf das Gesamtüberleben wird das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall (KI) und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmenden unter Risiko.

Für die Endpunkte *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens* und *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* erfolgen die Auswertungen analog zur Auswertung für das Gesamtüberleben.

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

Die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte erfolgt unter Verwendung von validierten klinischen Relevanzschwellen (*EORTC QLQ-C30*, *EORTC QLQ-MY20*) bzw. des Responsekriteriums in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (*EQ-5D VAS*). In diesem Dossier wird die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert

gegenüber Baseline 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 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 Studienteilnehmenden unter Risiko.

Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Veränderung ausgewertet. Auf eine Darstellung der Zeit bis zur dauerhaften Veränderung wird verzichtet. Dieses Vorgehen begründet sich mit den relevant unterschiedlichen Beobachtungsdauern und Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-16 und Abschnitt 4.3.1.3). Daraus resultiert eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen, sodass eine Auswertung der Zeit bis zur bestätigten und 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 darzustellen (10).

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. 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 zum Auftreten des Ereignisses wird mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Darstellung der zeitadjustierten Analyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmenden unter Risiko.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Nicht zutreffend.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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

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

4.2.5.4 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.

Die Rekrutierung der Studie wurde vor dem Start der COVID-19-Pandemie abgeschlossen. Die Phase der COVID-19-Pandemie, in der noch keine Impfstoffe verfügbar waren und die später bekannten Schutzmaßnahmen noch nicht implementiert waren, fällt vollständig in den Zeitraum der Studie CEPHEUS. Patienten mit multiplem Myelom haben aufgrund ihrer Erkrankung ein hohes Risiko an einer schweren COVID-19 Infektion zu erkranken. Besonders die ASZT-ungeeigneten Patienten im Anwendungsgebiet gelten aufgrund von Komorbiditäten sowie des Alters als vulnerabel.

In Anlehnung an die EMA-Empfehlungen zum Umgang mit COVID-19 in klinischen Studien (45) wurden entsprechend Maßnahmen getroffen, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und gleichzeitig den Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Datenerhebungen in der Studie so gering wie möglich zu halten. Dazu wurden verschiedene Amendments zum Studienprotokoll wirksam, die unter anderem Empfehlungen für Impfungen und Therapien gegen COVID-19 spezifizieren (46, 47). Zum bekannten Risikoprofil von Daratumumab gehört eine höhere Rate an Infektionen, die gut behandelbar ist. Durch die COVID-19 Pandemie ergab sich dadurch vorübergehend eine Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms, die zusätzlich durch die 21 Monate längere Therapiedauer im Interventionsarm beeinflusst wurde.

Infolgedessen wurden im Studienbericht, in Absprache mit der EMA, zusätzliche Analysen aufgeführt, in der Patienten mit durch COVID-19 hervorgerufenen Ereignissen zensiert wurden. Im vorliegenden Dossier wird dies für das Gesamtüberleben aufgegriffen und entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.3.1.2.1.11 in der Endpunktkategorie Mortalität ergänzend dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann 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 CEPHEUS wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

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

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie CEPHEUS

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte	Endpunkte Verträglichkeits- endpunkte
Geschlecht	• männlich • weiblich	x	x
Alter <70 vs. ≥70	• <70 Jahre • ≥70 Jahre	x	c)
Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70	• <65 Jahre • 65 bis <70 Jahre • ≥70 Jahre	c)	x
Abstammung	• weiß • andere	x	x
Herkunft	• Europa • Nordamerika • andere	x	x
Gewicht zu Baseline	• ≤65 kg • >65 bis 85 kg • >85 kg	x	c)
Nierenfunktionsstatus zu Baseline	• <30 ml/min • 30 bis <60 ml/min • 60 bis <90 ml/min • ≥90 ml/min	c)	c)
Leberfunktionsstatus zu Baseline	• Normal • beeinträchtigt	x	x

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Endpunkte Wirksamkeits- und patientenberichtete Endpunkte	Endpunkte Verträglichkeits- endpunkte
Zytogenetisches Risiko	- Hochrisiko^a - Standardrisiko	x	c)
ECOG-PS zu Baseline	- ECOG-PS 0 - ECOG-PS ≥ 1	x	c)
ISS-Stadium ^b	- Stadium I - Stadium II - Stadium III	x	c)
ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) (post-hoc definiert)	- ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)^d - ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)^e	x	x
a: Hochrisiko: del17p, t(4;14) oder t(14;16) bei Studienbeginn b: Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaboregebnissen für $\beta 2$- Mikroglobulin und Albumin. c: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen aufgeführt (48). d: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥ 70 Jahre. e: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=0 oder 1. Abkürzungen: del17p: 17p-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ISS: International Staging System; kg: Kilogramm; min: Minute; ml: Milliliter; t(4;14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16.			

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

ASZT-Eignung (EMA-Kriterien): ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien):

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

Die verbleibenden Patienten werden der Subgruppe ASZT-Eignung (EMA-Kriterien): ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) zugeordnet:

- Patienten 65-69 Jahre mit ECOG 0-1

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

4.2.5.5.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

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

Die Subgruppe ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ist post hoc definiert. Die Operationalisierung richtet sich nach den von der EMA festgelegten Kriterien für die Nichteignung für eine ASZT und umfasst a) Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, b) Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2 oder c) Patienten ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-PS (49, 50). Die Ergebnisse in dieser Gruppe werden den Ergebnissen der Patienten gegenübergestellt, die diese Kriterien nicht erfüllen (Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1). Für diese Subgruppe wird im Weiteren für die Trennpunkte die ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) vs. ASZT-geeignet (EMA-Kriterien).

4.2.5.5.3 Methodik der Subgruppenanalysen

Für die Studie CEPHEUS werden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht der im Statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die Analysen für die in der Tabelle 4-4 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 Studienteilnehmenden in der Studie CEPHEUS.

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*, *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle*, *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *Dauer des Ansprechens*, *die patientenberichteten Endpunkte* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird für die Studie CEPHEUS der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable ohne Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird

als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test angegeben.

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

Für die 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. Bei einem p-Wert $<0,05$ im Interaktionstest liegt ein Beleg für eine Interaktion vor (7). 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 (48) und in Anhang 4-H 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 Subgruppenkategorien jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppenkategorien 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 internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}.

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

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

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CEPHEUS (54767414MMY3019, NCT03652064)	ja	ja	Laufend (Rekrutierung beendet)	Studiendauer: Ereignisgesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 08.04.2021 Interimsanalyse: 08.09.2022 2. Datenschnitt: 07.05.2024	Daratumumab– Bortezomib- Lenalidomid- Dexamethason vs. Bortezomib- Lenalidomid- Dexamethason,
Abkürzungen: vs.: versus.					

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

Die Angaben in der Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand vom 01.07.2025.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	keine

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

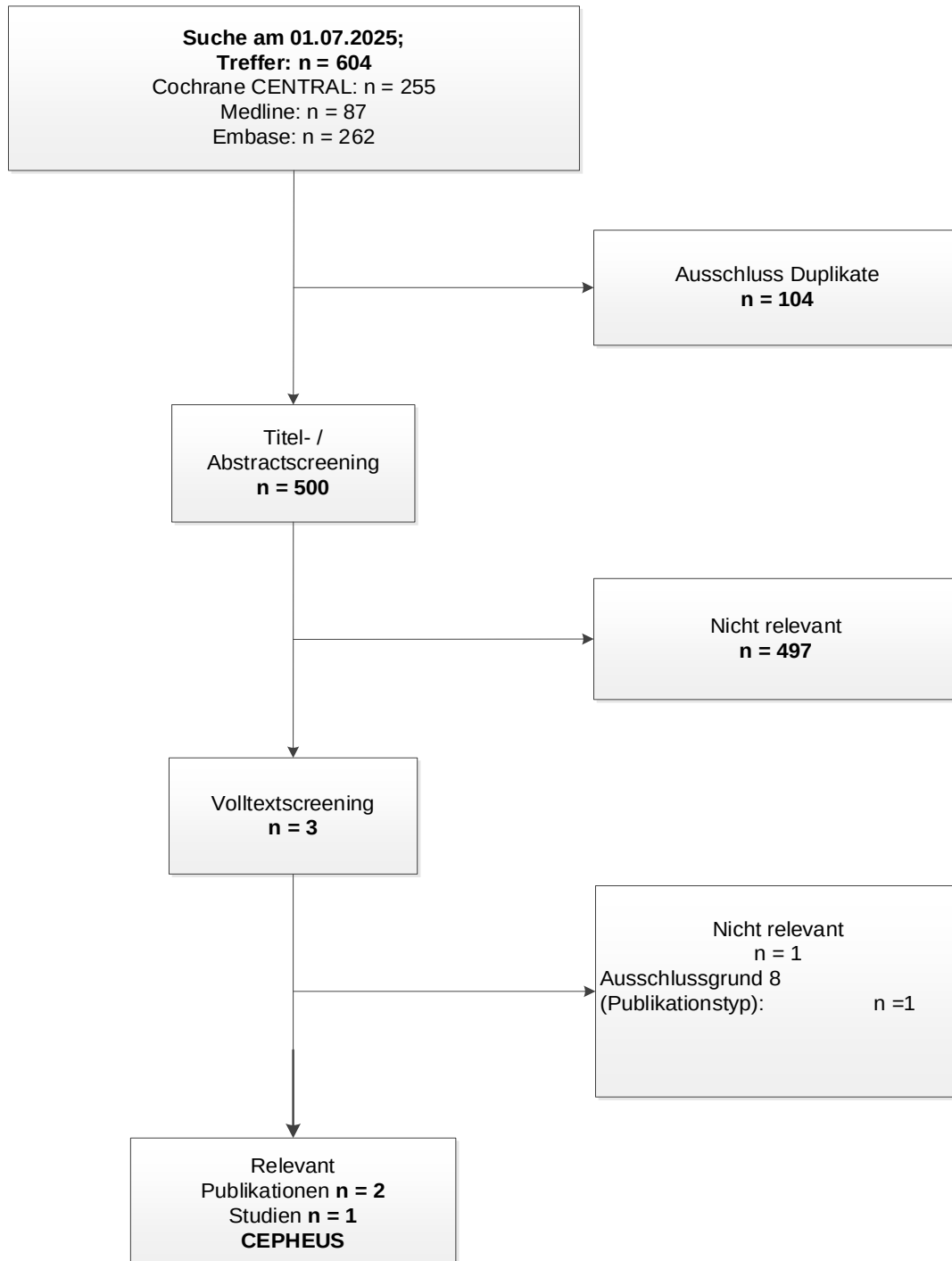


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken Cochrane CENTRAL, MEDLINE und EMBASE durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.07.2025). Die Suche nach Publikationen mit Daratumumab in der Kombination mit Bortezomib und Lenalidomid

ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 604 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=104) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 500 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 497 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für 3 verbleibende Publikationen werden im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 2 Publikationen den vorgegebenen Anforderungen (Abbildung 4-1).

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergibt als relevante Publikationen Usmani et al. 2025 (51) und eine zugehörige Berichtigung des Publikationstitels durch den Autor Usmani et al. 2025 (52).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CEPHEUS (54767414 MMY3019, NCT03652064)	clinicaltrials.gov: NCT03652064 (53) EU-CTR: EudraCT 2018-001545-13 (54) CTIS: 2023-507312-13-00 (55)	ja	nein	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: CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register.				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 01.07.2025.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search> und CTIS durchgeführt (Suchzeitpunkt: 01.07.2025). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

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 World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) verzichtet werden (10). In den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS wird die Studie CEPHEUS identifiziert.

Die Suche auf dem Suchportal EMA Clinical Data und im Arzneimittel-Informationssystem AMIce ergibt keine relevanten Einträge (Suchzeitpunkt: 08.07.2025).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CEPHEUS (54767414 MMY3019, NCT03652064)	Nicht zutreffend.	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 09.07.2025.

Die Suche nach der Studie CEPHEUS und ihren Synonymen auf der Internetseite des G-BA ergibt keine relevanten Einträge.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CEPHE US (547674 14MM Y3019, NCT036 52064)	ja	ja	nein	ja (3)	ja (53-55)	ja (51, 52)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: 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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach blind, 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
CEPHEUS (54767414MMY30 19, NCT03652064)	RCT, offen, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom (NDMM), für die eine autologe Stammzelltransplanta- tion (ASZT) nicht als Ersttherapie geplant war.	D-VRd (N=197) VRd (N=195)	Screeningphase: Bis zu 28 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: <u>D-VRd Arm:</u> D-VRD für 8 Zyklen, anschließend D-Rd bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität. <u>VRd Arm:</u> VRd für 8 Zyklen, anschließend Rd bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität Bortezomib mit fester Dosis über 8 Zyklen in beiden Gruppen Mediane Behandlungsdauer: 2. Datenschnitt: D-VRd: 56,28 Monate VRd: 34,33 Monate	Studienorte: Brasilien Deutschland Frankreich Israel Japan Kanada Niederlande Polen Spanien Tschechien Türkei Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten Studienzeitraum: Studienbeginn 15.11.2018 Studie laufend (Rekrutierung beendet) Datenschnitte: 1. Datenschnitt 08.04.2021 Interimsanalyse. 08.09.2022	Primärer Endpunkt: MRD-Negativitätsrate 10 ⁻⁵ Sekundäre Endpunkte: Ansprechraten: ORR, VGPR, CR PFS Anhaltende MRD-Negativität Landmark MRD-Negativitätsrate nach 12 Monaten Zeit bis zum Ansprechen Dauer des Ansprechens Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie PFS2 Gesamtüberleben Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptome und Funktionen mittels der

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach blind, 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
				Mediane Nachbeobachtungs- dauer: 2. Datenschnitt: <i>Gesamtüberleben</i> D-VRd: 58,68 VRd: 58,94 Gesamt: 58,71 <i>PFS</i> D-VRd: 58,22 VRd: 58,09 Gesamt: 58,09 <i>EQ-5D-VAS</i> D-VRd: 54,16 VRd: 52,19 Gesamt: 53,22 <i>QLQ-C30</i> D-VRd: 53,21 VRd: 38,19 Gesamt: 47,41 <i>QLQ-MY20</i> D-VRd: 52,60 VRd: 38,19 Gesamt: 49,92	2. Datenschnitt 07.05.2024	PRO-Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L Verträglichkeit Pharmakokinetik von Daratumumab Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20 MRU Sicherheitsprofil von D-VRd Klinische Wirksamkeit von D-VRd bei hochrisiko zytogenetischen Subgruppen (Gesamt-MRD-Rate und PFS)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach blind, 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
				Verträglichkeit D-VRd: 56,30 VRd: 34,96 Gesamt: 48,13		
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-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 Myeloma 20; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MRU: Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical Ressource Utilization); N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NDMM: Neu diagnostiziertes multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); rHuPH20: Rekombinante Humane Hyaluronidase (Recombinant Human Hyaluronidase); VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3019 (3), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48)						

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CEPHEUS (54767414M MY3019, NCT036520 64	D-VRd-Arm: <u>Daratumumab:</u> s.c. 1800 mg Zyklus 1-8 (Länge 21 Tage) in den Zyklen 1 und 2: wöchentlich in den Zyklen 3 bis 8; alle 3 Wochen in den Zyklen 9+ (Länge 28 Tage): alle 4 Wochen bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-8 (Länge 21 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c Tag 1, 4, 8, 11 <i>Bei Teilnehmern, die Reaktionen an der Injektionsstelle erlebten, hätte Bortezomib auch IV verabreicht werden können (gemäß den lokalen Verschreibungsinformatio- nen)</i> <u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-14 für Teilnehmer mit einer CrCl ≥60 ml/min Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-21 bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität <u>Dexamethason (oder ein gleichwertiges Kortikosteroid):</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage):	VRd-Arm: <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-8 (Länge 21 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c Tag 1, 4, 8, 11 <i>Bei Teilnehmern, die Reaktionen an der Injektionsstelle erlebten, hätte Bortezomib auch IV verabreicht werden können (gemäß den lokalen Verschreibungsinformatio- nen)</i> <u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-14 für Teilnehmer mit einer CrCl ≥60 ml/min Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-21 bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität <u>Dexamethason (oder ein gleichwertiges Kortikosteroid):</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o.Tag 1, 8, 15, 22 bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität <i>Bei Teilnehmern, die älter als 75 Jahre alt waren oder untergewichtig (BMI <18,5):</i> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage):	Stammzelltransplantation Für Teilnehmer, die möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt eine SZT planen, war die Entnahme von Stammzellen nach Mobilisierung mit G-CSF, Plerixafor oder Cyclophosphamid (oder einer beliebigen Kombination von dreien) nach Zyklus 4 während der Studienbehandlung erlaubt <u>Vorherige Therapie und Begleittherapie</u> Insgesamt erhielten alle (100%) Teilnehmer der D-VRd-Gruppe und 98,0% der Teilnehmer der VRd-Gruppe Begleitmedikation. Die häufigsten therapeutischen Klassen der während der Studie verabreichten Begleitmedikation (>50% der Teilnehmer in einer der Behandlungsgruppen) waren: Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung, Analgetika, Antivirale Mittel für die systemische Anwendung, Impfstoffe, Antithrombotische Mittel, Mineralergänzungsmittel, Medikamente zur Behandlung von Knochenerkrankungen.

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
	40 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität Bei Teilnehmern, die älter als 75 Jahre alt waren oder untergewichtig (BMI <18,5): Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 4, 8, 11 Für Teilnehmer in der D-VRd-Gruppe ersetzte die Dexamethason-PO- oder IV-Dosis, die an den Tagen der Daratumumab-Injektion als Prämedikation verabreicht wurde, die PO/IV-Dexamethason-Dosis an diesem Tag.	20 mg p.o. Tag 1, 4, 8, 11	
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CrCl: Kreatinin-Clearance; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-Stimulationsfaktor; IV: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m2: Quadratmeter; p.o.: per os; s.c.: subkutan; SZT: Stammzelltransplantation; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Studienprotokoll 54767414MMY3019 (56)			

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

Studie Charakteristika	CEPHEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=144	N=145	N=289
Demografische Charakteristika			
Alter, Jahre			
N	144	145	289
<65 n (%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	4 (1,4%)
65 bis <70 n (%)	33 (22,9%)	33 (22,8%)	66 (22,8%)
≥70 n (%)	109 (75,7%)	110 (75,9%)	219 (75,8%)
Mittelwert (SD)	72,02 (4,02)	71,97 (4,22)	72 (4,11)
Median	72	72	72
Spannweite	(58; 79)	(51; 80)	(51; 80)

Studie Charakteristika	CEPHEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=144	N=145	N=289
Geschlecht			
N	144	145	289
weiblich n (%)	79 (54,9%)	63 (43,4%)	142 (49,1%)
männlich n (%)	65 (45,1%)	82 (56,6%)	147 (50,9%)
Abstammung			
N	144	145	289
weiß n (%)	122 (84,7%)	112 (77,2%)	234 (81%)
schwarz oder afroamerikanisch n (%)	4 (2,8%)	8 (5,5%)	12 (4,2%)
asiatisch n (%)	7 (4,9%)	12 (8,3%)	19 (6,6%)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inselbewohner n (%)	0	1 (0,7%)	1 (0,3%)
andere n (%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)
nicht berichtet n (%)	10 (6,9%)	11 (7,6%)	21 (7,3%)
Ethnizität			
N	144	145	289
spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	14 (9,7%)	14 (9,7%)	28 (9,7%)
nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch n (%)	120 (83,3%)	118 (81,4%)	238 (82,4%)
nicht berichtet n (%)	10 (6,9%)	13 (9%)	23 (8%)
Gewicht, kg			
N	144	145	289
≤65 n (%)	46 (31,9%)	47 (32,4%)	93 (32,2%)
>65 bis ≤85 n (%)	69 (47,9%)	64 (44,1%)	133 (46%)
>85 n (%)	29 (20,1%)	34 (23,4%)	63 (21,8%)
Mittelwert (SD)	74,19 (16,45)	74,18 (15,09)	74,18 (15,76)
Median	74,5	72,4	73
Spannweite	(40,4; 122,9)	(44,5; 118)	(40,4; 122,9)
Größe, cm			
N	144	145	289
Mittelwert (SD)	163,26 (10,12)	165,52 (9,67)	164,39 (9,94)
Median	162	165	163,5
Spannweite	(139,6; 19)	(138; 19)	(138; 19)

Studie Charakteristika	CEPHEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=144	N=145	N=289
Körperoberfläche, m²			
N	144	145	289
Mittelwert (SD)	1,83 (0,24)	1,84 (0,22)	1,83 (0,23)
Median	1,8	1,8	1,8
Spannweite	(1,3; 2,5)	(1,4; 2,4)	(1,3; 2,5)
ECOG-PS zu Baseline			
N	144	145	289
0 n (%)	52 (36,1%)	57 (39,3%)	109 (37,7%)
1 n (%)	75 (52,1%)	78 (53,8%)	153 (52,9%)
2 n (%)	17 (11,8%)	10 (6,9%)	27 (9,3%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Serum-FLC-Bestimmung			
N	144	145	289
IgG n (%)	92 (63,9%)	78 (53,8%)	170 (58,8%)
IgA n (%)	26 (18,1%)	42 (29%)	68 (23,5%)
IgD n (%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	4 (1,4%)
Leichtketten n (%)	20 (13,9%)	19 (13,1%)	39 (13,5%)
Kappa n (%) ^a	10 (6,9%)	12 (8,3%)	22 (7,6%)
Lambda n (%) ^b	10 (6,9%)	6 (4,1%)	16 (5,5%)
FLC Lambda n (%)	0	1 (0,7%)	1 (0,3%)
Biklonal n (%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	7 (2,4%)
Unbekannt n (%)	0	1 (0,7%)	1 (0,3%)
Art der messbaren Erkrankung ^c			
N	144	145	289
Serum n (%)	87 (60,4%)	78 (53,8%)	165 (57,1%)
IgG n (%)	66 (45,8%)	52 (35,9%)	118 (40,8%)
IgA n (%)	18 (12,5%)	25 (17,2%)	43 (14,9%)
Andere n (%) ^d	3 (2,1%)	1 (0,7%)	4 (1,4%)
Serum und Urin n (%)	26 (18,1%)	35 (24,1%)	61 (21,1%)
Nur Urin n (%)	18 (12,5%)	15 (10,3%)	33 (11,4%)
Serum FLC n (%)	13 (9%)	17 (11,7%)	30 (10,4%)

Studie Charakteristika	CEPHEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=144	N=145	N=289
ISS-Stadium^e			
N	144	145	289
Stadium I n (%)	50 (34,7%)	48 (33,1%)	98 (33,9%)
Stadium II n (%)	54 (37,5%)	57 (39,3%)	111 (38,4%)
Stadium III n (%)	40 (27,8%)	40 (27,6%)	80 (27,7%)
Zeit seit der initialen MM-Diagnose			
N	144	145	289
Mittelwert (SD)	1,48 (1,00)	1,52 (1,09)	1,5 (1,05)
Median	1,1	1,2	1,2
Spannweite	(0,4; 5,8)	(0,3; 8)	(0,3; 8)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen			
N	144	145	289
0 n (%)	27 (18,8%)	41 (28,3%)	68 (23,5%)
1-3 n (%)	35 (24,3%)	39 (26,9%)	74 (25,6%)
4-10 n (%)	32 (22,2%)	24 (16,6%)	56 (19,4%)
>10 n (%)	50 (34,7%)	41 (28,3%)	91 (31,5%)
Vorhandensein von extramedullären Plasmazytomen			
N	144	145	289
Ja n (%)	9 (6,3%)	12 (8,3%)	21 (7,3%)
Nein n (%)	135 (93,8%)	133 (91,7%)	268 (92,7%)
Vorhandensein einer beurteilbaren Knochenmarkuntersuchung			
N	144	145	289
Ja n (%)	144 (100%)	145 (100%)	289 (100%)
Nein n (%)	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	144	145	289
<10 n (%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	7 (2,4%)
10-30 n (%)	66 (45,8%)	77 (53,1%)	143 (49,5%)
>30 n (%)	43 (29,9%)	35 (24,1%)	78 (27%)
>60 n (%)	31 (21,5%)	30 (20,7%)	61 (21,1%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	65	70	135

Studie Charakteristika	CEPHEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=144	N=145	N=289
<10 n (%)	3 (4,6%)	2 (2,9%)	5 (3,7%)
10-30 n (%)	20 (30,8%)	22 (31,4%)	42 (31,1%)
>30 n (%)	20 (30,8%)	27 (38,6%)	47 (34,8%)
>60 n (%)	22 (33,8%)	19 (27,1%)	41 (30,4%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	136	136	272
<10 n (%)	16 (11,8%)	11 (8,1%)	27 (9,9%)
10-30 n (%)	69 (50,7%)	79 (58,1%)	148 (54,4%)
>30 n (%)	36 (26,5%)	26 (19,1%)	62 (22,8%)
>60 n (%)	15 (11%)	20 (14,7%)	35 (12,9%)
Zellularität des Knochenmarks durch Biopsie			
N	53	59	112
Hyperzellulär	24 (45,3%)	27 (45,8%)	51 (45,5%)
Normozytär	16 (30,2%)	22 (37,3%)	38 (33,9%)
Hypozellulär	4 (7,5%)	4 (6,8%)	8 (7,1%)
Unbestimmt	9 (17%)	6 (10,2%)	15 (13,4%)
Zellularität des Knochenmarks durch Aspirat			
N	22	15	37
Hyperzellulär	4 (18,2%)	5 (33,3%)	9 (24,3%)
Normozytär	10 (45,5%)	9 (60%)	19 (51,4%)
Hypozellulär	7 (31,8%)	1 (6,7%)	8 (21,6%)
Unbestimmt	1 (4,5%)	0	1 (2,7%)
Zytogenetisches Risiko			
N	144	145	289
Standardrisiko n (%) ^f	105 (72,9%)	111 (76,6%)	216 (74,7%)
Hochrisiko n (%) ^g	20 (13,9%)	18 (12,4%)	38 (13,1%)
del(17p) n (%)	12 (8,3%)	9 (6,2%)	21 (7,3%)
t(4;14) n (%)	7 (4,9%)	8 (5,5%)	15 (5,2%)
t(14;16) n (%)	4 (2,8%)	2 (1,4%)	6 (2,1%)
unbekannt n (%)	19 (13,2%)	16 (11%)	35 (12,1%)

Studie	CEPHEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=144	N=145	N=289
Charakteristika	a: einschließlich Studienteilnehmer ohne positive Immunofixation, aber mit Nachweis einer freien Leichtkette kappa durch FLC-Testung. b: einschließlich Studienteilnehmer ohne positive Immunofixation, aber mit Nachweis einer freien Leichtketten-Lambda durch FLC-Testung. c: einschließlich Studienteilnehmer ohne messbare Erkrankung im Serum und Urin. d: einschließlich Studienteilnehmer mit IgD, IgM, IgE und biklonal. e: Die ISS-Einstufung erfolgt auf der Grundlage der Kombination von β2-Mikroglobulin und Albumin im Serum. f: Standardrisiko umfasst Studienteilnehmer, die gemäß FISH negativ für del17p, t(14;16) oder t(4;14) sind. g: Hochrisiko umfasst Studienteilnehmer, die gemäß FISH positiv für del17p, t(14;16) oder t(4;14) sind. Abkürzungen: CRAB: Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; del17p: 17p-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgM: Immunglobulin M; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; MRT: Magnetresonanztomographie; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); t(4;14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48)		

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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, bei denen weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte verblindet sind.

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 ISS-Stadium (Stadium I, II oder III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre und ungeeignet, <70 Jahre und ASZT abgelehnt, ≥70 Jahre).

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie CEPHEUS wurden erwachsene Studienteilnehmende mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom eingeschlossen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, bzw. diese ablehnen. Anhand der Einschlusskriterien wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die jünger als 65 Jahre waren und bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder die eine ASZT abgelehnt hatten, als auch Patienten, die 65 Jahre und älter waren. Alle Patienten hatten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2.

Insgesamt werden 395 Studienteilnehmer in die Studie CEPHEUS randomisiert, davon 197 Studienteilnehmer in den D-VRd-Arm (D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) und 198 Studienteilnehmer in den VRd-Arm. Bei Randomisierung wurden die Teilnehmer nach ISS-Stadium (I, II oder III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre und ASZT-ungeeignet, <70 Jahre und ASZT abgelehnt, ≥70 Jahre) stratifiziert. Im vorliegenden Dossier wird ein Zuschnitt auf die Population einschließlich der Patienten, die 70 Jahre oder älter waren, sowie der Patienten <70, wenn sie bei Studieneinschluss vom Prüfarzt als ASZT-ungeeignet eingestuft wurden vorgenommen. Hierfür der Stratifizierungsfaktor Alter/ASZT-Eignung angewandt. Die Patienten in der Studie CEPHEUS, die prinzipiell für eine ASZT geeignet gewesen waren, diese aber abgelehnt haben, gehen nicht in die Analysen des Nutzendossiers ein. Diese Patienten entsprechen dem Stratum „<70 Jahre und ASZT abgelehnt“. Der Zuschnitt im vorliegenden Dossier umfasst die 144 Studienteilnehmer im D-VRd-Arm und 145 Studienteilnehmer im VRd-Arm der Strata „<70 Jahre und ASZT-ungeeignet“ und „≥70 Jahre“.

Die beiden Behandlungsarme sind im Zuschnitt bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Die detaillierte Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

Eignung der Studienpopulation

Für neu diagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom ist grundsätzlich zwischen denjenigen Patienten zu unterscheiden, die für eine Hochdosistherapie mit anschließender ASZT geeignet sind und Patienten, die dafür nicht geeignet sind. In den meisten europäischen Ländern, u. a. auch in Deutschland, wird das biologische Alter mit guten Organfunktionen, also keine strikte Altersgrenze, und das Fehlen weiterer bedeutsamer Komorbiditäten zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT verwendet (12). Die in die Analysepopulation einbezogenen Patienten

umfassen nur Patienten ≥ 70 Jahre und Patienten jünger als 70 Jahre, die nach ärztlichem Ermessen als nicht für eine ASZT geeignet eingestuft wurden, was eine dem Versorgungskontext entsprechende ASZT-ungeeignete Population widerspiegelt.

Der Zugschnitt auf die Analysepopulation, wie hier ausgeführt ist, zur Ableitung des ZN heranzuziehen, da diese dem Anwendungsgebiet entspricht.

ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition

In den früheren Daratumumab Studien in der Indikation Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom ALCYONE (Daratumumab in Kombination mit VMP) bzw. MAIA (Daratumumab in Kombination mit Rd) wurden Patienten eingeschlossen, die jünger als 65 Jahre waren und bedeutende Komorbiditäten aufwiesen oder 65 Jahre und älter waren. Im Unterschied zu CEPHEUS wurde hier eine ärztliche Bewertung der ASZT-(Nicht-)Eignung nicht erhoben. Da dadurch unklar war, inwieweit die Studienpopulationen auch Patienten enthalten haben könnten, die ASZT-geeignet gewesen wären, wurden im Rahmen der Zulassungserweiterung für diese Kombinationen der EMA zusätzliche Analysen mit veränderten Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT vorgelegt. Diese waren: Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten; Alter 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2 und Alter ≥ 70 Jahre (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Mithilfe dieser EMA-Zusatzanalyse wurde die Repräsentativität der Studienpopulation der Studie ALCYONE in Bezug auf die Zulassungspopulation überprüft. Die EMA hat im Zulassungsprozess die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie, mit denen der jeweiligen EMA-Zusatzanalyse verglichen (49, 50). Dabei stellte die EMA fest, dass die Ergebnisse konsistent sind, und bewertete daher auf Basis der gesamten Studienpopulation das Nutzen-Risiko Verhältnis der Studie ALCYONE. Im Rahmen der Zulassungserweiterung von Daratumumab in Kombination mit Rd wurde diese Analyse ebenfalls vorgelegt, fand aber bei der EMA keine Erwähnung. Die Zulassungen wurde auf Basis der Daten zur gesamten Studienpopulation erteilt.

Auch in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren zu ALCYONE und MAIA wurde diese Subgruppe dargestellt und für die Nutzenbewertung herangezogen. In beiden Verfahren waren die Effektgrößen zwischen der Gesamtpopulation und der EMA-Subgruppe jeweils sehr ähnlich und die Gesamtpopulation wurde vom G-BA zur Bewertung herangezogen.

Im Unterschied zu den Studien MAIA und ALCYONE wurde in der Studie CEPHEUS bei Patienten unter 70 Jahren durch den Prüfarzt die ASZT-Eignung bzw. Nichteignung festgestellt und entsprechend im eCRF dokumentiert. Patienten, die nach ärztlichem Ermessen prinzipiell ASZT-geeignet waren, eine ASZT aber abgelehnt hatten, konnten in die Studie eingeschlossen werden (in jedem Studienarm jeweils 53 Patienten (D-VRd: 26,9 %; VRd: 26,8 %)), sind aber für die Dossieranalyse ausgeschlossen. Daher bildet die Analysepopulation im vorliegenden Nutzendossier die Zielpopulation adäquat ab. Dennoch wird innerhalb der Analysepopulation ergänzend die – in vergangenen Verfahren hilfsweise zur Abbildung der Zielpopulation herangezogene – Subgruppe „ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)“ post hoc gebildet und der Analysepopulation gegenübergestellt.

Vergleich zwischen der Analysepopulation und der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)

Die Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) unterscheidet sich von der Analysepopulation dadurch, dass Patienten zwischen 65 und 69 Jahren mit ECOG-PS-Status 0 oder 1 ausgeschlossen sind. Diese Patienten werden der Subgruppe ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) zugeordnet. Die Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) mit denen der Analysepopulation zeigt unter Berücksichtigung der Zuschnittskriterien, dass alle Merkmale sehr gut übereinstimmen (vgl. Anhang 4-I).

Die Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) zeigt über alle Endpunkte hinweg hinreichend vergleichbare Ergebnisse mit der im Dossier präsentierten Analysepopulation. Die Effektschätzer der Endpunkte sind in den patientenrelevanten Endpunkten fast ausschließlich gleichgerichtet (vgl. Anhang 4-I). Auch beim Vergleich der Subgruppen ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) und ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) untereinander lassen sich konsistente Ergebnisse in den patientenrelevanten Endpunkten beobachten (vgl. Anhang 4-I und Anhang 4-H). Die Effektschätzer sind zum Großteil gleichgerichtet und es gibt nur sehr wenige signifikante p-Interaktionsterme. Somit lässt sich kein Muster ableiten oder eine Effektmodifikation feststellen.

Der Vergleich der Patientencharakteristika der Analysepopulation und der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) sowie der Vergleich der Analysen auf der Grundlage der Analysepopulation und beider Subgruppen ASZT-ungeeignet, bzw. -geeignet (EMA-Kriterien) ergibt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Die Subgruppe ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) wird ergänzend dargestellt.

4.3.1.2.1.3 Intervention

In der Studie CEPHEUS wird die Intervention im D-VRd-Arm wie folgt verabreicht:

Daratumumab:

Daratumumab wird in einer Dosierung von 1.800 mg subkutan (s.c.) in den Zyklen 1 und 2 (21 Tage) wöchentlich, in den Zyklen 3-8 (21 Tage) alle 3 Wochen und ab Zyklus 9 (28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität alle 4 Wochen verabreicht.

Bortezomib:

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) s.c. in den Zyklen 1-8 an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Bei Teilnehmern, die Reaktionen an der Injektionsstelle erlebten, hätte Bortezomib auch IV verabreicht werden können (gemäß den lokalen Verschreibungsinformationen).

Lenalidomid:

Lenalidomid wird für Teilnehmer mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 60 ml/min in

einer Dosierung von 25 mg oral in den Zyklen 1-8 (21 Tage) an den Tagen 1-14 und ab Zyklus 9 (28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität an den Tagen 1-21 verabreicht.

Dexamethason (oder ein gleichwertiges Kortikosteroid):

Dexamethason (oder ein gleichwertiges Kortikosteroid) wird in einer Dosierung von 40 mg p.o. in den Zyklen 1-8 (Länge: 21 Tage) an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und ab Zyklus 9 (28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität in einer Dosierung von 40 mg p.o. verabreicht.

Bei Teilnehmern, die älter als 75 Jahre alt waren oder untergewichtig (Body-Mass-Index (BMI) <18,5) wird Dexamethason in den Zyklen 1-8 (Länge: 21 Tage) an den Tagen 1, 4, 8, 11 verabreicht.

Für Teilnehmer in der D-VRd-Gruppe ersetzte die Dexamethason-PO- oder IV-Dosis, die an den Tagen der Daratumumab-Injektion als Prämedikation verabreicht wurde, die PO/IV-Dexamethason-Dosis an diesem Tag.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

In der Studie CEPHEUS wird die Vergleichstherapie im VRd-Arm wie folgt verabreicht:

Bortezomib:

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) s.c. in den Zyklen 1-8 an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Bei Teilnehmern, die Reaktionen an der Injektionsstelle erlebten, hätte Bortezomib auch IV verabreicht werden können (gemäß den lokalen Verschreibungsinformationen).

Lenalidomid:

Lenalidomid wird für Teilnehmer mit einer eGFR ≥ 60 ml/min in einer Dosierung von 25 mg oral in den Zyklen 1-8 (21 Tage) an den Tagen 1-14 und ab Zyklus 9 (28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität an den Tagen 1-21 verabreicht.

Dexamethason (oder ein gleichwertiges Kortikosteroid):

Dexamethason (oder ein gleichwertiges Kortikosteroid) wird in einer Dosierung von 40 mg p.o. in den Zyklen 1-8 (Länge: 21 Tage) an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und ab Zyklus 9 (28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität in einer Dosierung von 40 mg p.o. verabreicht.

Bei Teilnehmern, die älter als 75 Jahre alt waren oder untergewichtig (BMI <18,5) wird Dexamethason in den Zyklen 1-8 (Länge: 21 Tage) an den Tagen 1, 4, 8, 11 verabreicht.

4.3.1.2.1.5 Folgetherapien

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (07.05.2024) erhielten 19 (9,6%) der Studienteilnehmenden im D-VRd-Arm und 53 (27,2%) der Studienteilnehmer im VRd-Arm eine Folgetherapie. Die Folgetherapien sind in der Tabelle 4-13 als Einzelsubstanzen nach

Substanzklassen separat für jeden Arm und gesamt und in der Tabelle 4-14 als die entsprechenden Therapiekombinationen dargestellt.

Tabelle 4-13: Folgetherapien – Einzelsubstanzen nach Substanzklassen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS			
	D-VRd	VRd	Gesamt
ASZT-ungeeignete Population	N=144	N=145	N=289
2. Datenschnitt (07.05.2024)			
Studienteilnehmer mit einer oder mehreren nachfolgenden Therapien	19 (9,6%)	53 (27,2%)	72 (24,9%)
Andere therapeutische Produkte	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Andere therapeutische Produkte	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Andere therapeutische Produkte	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Antineoplastische Wirkstoffe	18 (94,7%)	44 (83,0%)	62 (86,1%)
Alkylantien	5 (26,3%)	9 (17,0%)	14 (19,4%)
Bendamustin	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Cyclophosphamid	3 (15,8%)	8 (15,1%)	11 (15,3%)
Cyclophosphamid Monohydrat	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Lomustin	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Melphalan	1 (5,3%)	3 (5,7%)	4 (5,6%)
Antimetaboliten	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Fludarabin	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	2 (10,5%)	0	2 (2,8%)
Doxorubizin	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Doxorubizin Hydrochlorid	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Andere Antineoplastische Wirkstoffe	17 (89,5%)	43 (81,1%)	60 (83,3%)
Belantamab-Mafodotin	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Bortezomib	7 (36,8%)	13 (24,5%)	20 (27,8%)
Car-T Zellen	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Carfilzomib	9 (47,4%)	10 (18,9%)	19 (26,4%)
Cc 92480	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Cisplatin	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Daratumumab	1 (5,3%)	30 (56,6%)	31 (43,1%)

CEPHEUS			
	D-VRd	VRd	Gesamt
Elotuzumab	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Isatuximab	1 (5,3%)	5 (9,4%)	6 (8,3%)
Isatuximab irfc	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Ixazomib	2 (10,5%)	2 (3,8%)	4 (5,6%)
Ixazomib citrat	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Monoklonale Antikörper	1 (5,3%)	5 (9,4%)	6 (8,3%)
Andere Antineoplastische Wirkstoffe	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Panobinostat	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Venetoclax	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Produkte	2 (10,5%)	1 (1,9%)	3 (4,2%)
Etoposid	1 (5,3%)	0	1 (1,4%)
Vincristin	1 (5,3%)	1 (1,9%)	2 (2,8%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	15 (78,9%)	45 (84,9%)	60 (83,3%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, unverändert	15 (78,9%)	45 (84,9%)	60 (83,3%)
Dexamethason	15 (78,9%)	43 (81,1%)	58 (80,6%)
Methylprednisolon	0	0	0 (0,0%)
Prednison	1 (5,3%)	6 (11,3%)	7 (9,7%)
Immunstimulanzien	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Immunstimulanzien	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Filgrastim	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Immunosuppressiva	11 (57,9%)	31 (58,5%)	42 (58,3%)
Immunosuppressiva	11 (57,9%)	31 (58,5%)	42 (58,3%)
Iberdomid	0	1 (1,9%)	1 (1,4%)
Lenalidomid	4 (21,1%)	12 (22,6%)	16 (22,2%)
Pomalidomid	7 (36,8%)	19 (35,8%)	26 (36,1%)
Thalidomid	1 (5,3%)	2 (3,8%)	3 (4,2%)
Investigative Wirkstoffe	0	4 (7,5%)	4 (5,6%)
Unkodiert	0	4 (7,5%)	4 (5,6%)
Investigativer Wirkstoff	0	4 (7,5%)	4 (5,6%)
Prozentsätze sind mit der Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.			

CEPHEUS			
	D-VRd	VRd	Gesamt
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48)			

Tabelle 4-14: Folgetherapien – Arzneimittelkombinationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS		
	D-VRd	VRd
ASZT-ungeeignete Safety-Population	N=144	N=145
Studienteilnehmer mit einer oder mehreren nachfolgenden Therapien	19	53
Anzahl nachfolgender Therapien	29	78
2. Datenschnitt (07.05.2024)		
Carfilzomib-Dexamethason	5 (26,3%)	1 (1,9%)
Carfilzomib-Dexamethason-Pomalidomid	2 (10,5%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamid Monohydrat-Dexamethason-Doxorubicin Hydrochlorid-Etoposid-Thalidomid	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	1 (5,3%)	1 (1,9%)
Bortezomib-Dexamethason	1 (5,3%)	1 (1,9%)
Bortezomib-Dexamethason-Andere Anti-neoplastische Wirkstoffe	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Dexamethason-Pomalidomid	1 (5,3%)	2 (3,8%)
Bortezomib-Melphalan-Prednison	1 (5,3%)	1 (1,9%)
Carfilzomib	2 (10,5%)	1 (1,9%)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Pomalidomid	2 (10,5%)	2 (3,8%)
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	1 (5,3%)	4 (7,5%)
Dexamethason-Ixazomib-Lenalidomid	1 (5,3%)	1 (1,9%)
Dexamethason-Ixazomib-Pomalidomid	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Isatuximab irfc	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Lenalidomid	2 (10,5%)	1 (1,9%)
Monoklonale Antikörper	1 (5,3%)	1 (1,9%)
Andere therapeutische Produkte	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Belantamab Mafodotin	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Bendamustin-Bortezomib	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Bortezomib-Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Bortezomib-Daratumumab	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0,0%)	8 (15,1%)
Bortezomib-Dexamethason-Panobinostat	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Car-T Zellen-Cyclophosphamid-Fludarabin	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	2 (3,8%)
Carfilzomib-Daratumumab-Dexamethason	0 (0,0%)	2 (3,8%)

CEPHEUS		
	D-VRd	VRd
Carfilzomib-Dexamethason-Isatuximab	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Carfilzomib-Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Carfilzomib-Dexamethason-Lenalidomid	0 (0,0%)	2 (3,8%)
Carfilzomib-Dexamethason-Monoklonale Antikörper	0 (0,0%)	1 (1,9%)
CC 92480-Daratumumab-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Cyclophosphamid-Dexamethason	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Cyclophosphamid-Dexamethason-Thalidomid	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Cyclophosphamid-Lomustin-Melphalan-Prednison-Vincristin	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Cyclophosphamid-Prednison	0 (0,0%)	2 (3,8%)
Daratumumab	0 (0,0%)	2 (3,8%)
Daratumumab-Dexamethason	0 (0,0%)	2 (3,8%)
Daratumumab-Dexamethason-Iberdomid	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Daratumumab-Dexamethason-Investigativer Wirkstoff-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	5 (9,4%)
Daratumumab-Dexamethason-Venetoclax	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Daratumumab-Lenalidomid-Monoklonale Antikörper	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Daratumumab-Monoklonale Antikörper	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Dexamethason-Doxorubicin-Vincristin	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Dexamethason-Elotuzimab-Pomalidomid	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	0 (0,0%)	3 (5,7%)
Dexamethason-Ixazomib	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Dexamethason-Lenalidomid	1 (5,3%)	2 (3,8%)
Dexamethason-Monoklonale Antikörper	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Dexamethason-Pomalidomid	0 (0,0%)	5 (9,4%)
Dexamethason-Thalidomid	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Filgrastim	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Investigativer Wirkstoff	0 (0,0%)	2 (3,8%)
Investigativer Wirkstoff-Lenalidomid	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Isatuximab-Pomalidomid	1 (5,3%)	0 (0,0%)
Ixazomib citrat-Lenalidomid-Prednison	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Melphalan-Prednison	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Prozentsätze sind mit den Studienteilnehmern mit einer oder mehreren nachfolgenden Therapien als Nenner berechnet.		

CEPHEUS		
	D-VRd	VRd
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.		
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48)		

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum und Dauer der Studie

In die Studie CEPHEUS begann der Einschluss von Studienteilnehmern am 15.08.2018. Die Studie ist noch laufend. Die folgenden Datenschnitte erfolgten präspezifiziert gemäß Studienprotokoll (56). Der erste Datenschnitt (*Primary MRD Analysis*) (08.04.2021) erfolgte ungefähr 18 Monate nachdem der letzte Patient die erste Studienmedikationsdosis erhalten hat. Eine Interimsanalyse (*Interim PFS Analysis*) (08.08.2022) erfolgte, nachdem 98 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Der zweite Datenschnitt (*Final PFS Analysis*) (07.05.2024) erfolgte, nachdem das Ziel von 162 PFS-Ereignissen erreicht wurde. Davon wurden 154 PFS-Ereignisse in die Analyse eingeschlossen, 8 wurden aufgrund von 2 aufeinander folgend fehlenden Studienvisiten vor dem PFS-Ereignis zensiert. Der finale Datenschnitt ist geplant für 7 Jahre nachdem der letzte Patient randomisiert wurde (Geschätzt 01.09.2026).

In Tabelle 4-15 sind die beschriebenen Datenschnitte und Interimsanalysen zusammengefasst.

Tabelle 4-15: Übersicht der Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS		
Datenschnitt	Grund	Endpunkte
1. Datenschnitt (<i>Primary MRD analysis</i>) 08.04.2021	Ungefähr 18 Monate nachdem der letzte Patient die erste Studienmedikationsdosis erhalten hat.	Verträglichkeits- und Wirksamkeitsendpunkte
Interimsanalyse (<i>Interim PFS analysis</i>) 08.09.2022	Nachdem ungefähr 98 PFS-Ereignisse beobachtet wurden.	Verträglichkeits- und Wirksamkeitsendpunkte
2. Datenschnitt (<i>Final PFS analysis</i>) 07.05.2024	Nachdem das Ziel von 162 PFS-Ereignissen erreicht wurde. 154 PFS-Ereignisse wurden in die Analyse eingeschlossen, aufgrund von Zensierungen.	Verträglichkeits- und Wirksamkeitsendpunkte
Finaler Datenschnitt (Noch ausstehend)	Studienende. 7 Jahre nachdem der letzte Patient randomisiert wurde.	Gesamtüberleben, PFS und PFS2
Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PFS2: PFS nach der nächsten Therapielinie.		

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der Studie CEPHEUS beziehen sich auf Daten des 2. Datenschnitts (07.05.2024). Der 2. Datenschnitt stellt die im Statistischen

Analyseplan präspezifizierte finale Analyse für den Endpunkt PFS dar und liefert Ergebnisse für alle Endpunktkategorien.

4.3.1.2.1.7 Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie

Die Tabelle 4-16 fasst die Behandlungs- und die Beobachtungsdauern zum 2. Datenschnitt jeweils für den Interventionsarm und den Kontrollarm zusammen.

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS			
	2. Datenschnitt (07.05.2024)		
	D-VRd Median [Monate]	VRd Median [Monate]	Gesamt Median [Monate]
ASZT-ungeeignete Population	N=144	N=145	N=289
Behandlungsdauer	55,3	34,0	47,2
Beobachtungsdauer			
Gesamtüberleben	58,7	58,9	58,7
PFS	58,2	58,1	58,1
EQ-5D-5L	54,2	52,2	53,2
EORTC QLQ-C30	53,2	38,2	47,4
EORTC QLQ-MY20	52,6	38,2	46,9
Verträglichkeit	56,3	35,0	48,1
a: Berechnet mittels inverser Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung von Daten zum Gesamtüberleben Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; MY20: Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma 20; D-VRd: Daratumumab- Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PFS: Progressionsfreies Überleben; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48)			

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

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

Primärer Endpunkt

- MRD-Negativitätsrate

Sekundäre Endpunkte

- Gesamtüberleben
- Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle
- MRD-Negativitätsrate
- Anhaltende MRD-Negativitätsrate
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- PFS
- Ansprechraten: ORR; $\geq$ VGPR; $\geq$ CR
- Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- EQ-5D VAS Gesundheitszustand
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
- EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen und Funktionsskalen
- Verträglichkeit

4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie CEPHEUS zwischen den beiden Behandlungsarmen in der ASZT-ungeeigneten Population im Allgemeinen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom typische Merkmale auf (vergl. Tabelle 4-12).

Die Studienteilnehmenden sind im Median 72 Jahre alt (D-VRd: 72 Jahre; VRd: 72 Jahre). Geringfügige Unterschiede gibt es beim Geschlecht zwischen den beiden Studienarmen, welche jedoch keine Auswirkung auf die Ergebnisse haben (D-VRd: 45,1% männlich, 54,9% weiblich; VRd: 56,5% männlich, 43,4% weiblich). Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmenden ist weiß (D-VRd: 84,7%; VRd: 77,2%) und nicht spanischer oder nicht lateinamerikanischer Ethnizität (D-VRd: 83,3%; VRd: 81,4%). Etwa ein Drittel der Teilnehmer weisen zu Baseline einen ECOG-PS von 0 auf (D-VRd: 36,1%, VRd: 39,3%), ca. die Hälfte einen ECOG-PS von 1 (D-VRd: 52,1%, VRd: 53,8%) und den geringsten Anteil der Teilnehmer weisen einen ECOG-PS von 2 auf (D-VRd: 11,8%; VRd: 6,9%).

Hinsichtlich des zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) zeigt sich eine ausgeglichene Verteilung zwischen

den Stadien (D-VRd: 34,7% Stadium I, 37,5% Stadium II, 27,8%; VRd: 33,1% Stadium I, 39,3% Stadium II, 27,6% Stadium II).

Geringfügige Unterschiede zeigen sich zwischen den Studienarmen beim Myelom-Typ, welche jedoch keine Auswirkungen auf die Ergebnisse haben. Weitere Myelom-spezifische Parameter wie Art der messbaren Erkrankung, Anzahl der lytischen Knochenläsionen, Anzahl extramedullärer Plasmozytome und Zytogenetisches Risiko sind zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline ausgeglichen. Insgesamt ist die Verteilung auf die beiden Studienarme in der Studie CEPHEUS ausgewogen.

4.3.1.2.1.10 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie CEPHEUS wird an insgesamt 98 Zentren weltweit durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren in Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien, Tschechien, Türkei, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten.

Die in die Analysepopulation einbezogenen Patienten umfassen nur Patienten ≥ 70 Jahre und Patienten jünger als 70 Jahre, die nach ärztlichem Ermessen beim Screening als nicht für eine ASZT geeignet eingestuft wurden. Dieses Vorgehen entspricht der gängigen klinischen Praxis (2).

Über die Hälfte der Studienteilnehmer (59,7%) wurden in Europa eingeschlossen. Knapp über 80% der eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studie CEPHEUS sind weißer Abstammung (D-VRd: 82,2%, VRd: 78,8%). Darüber hinaus liegen für die Studie CEPHEUS keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie CEPHEUS unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.1.11 Auswirkungen der globalen COVID-19-Pandemie

Die Rekrutierung der Studie begann am 15.11.2018 und wurde vor dem Start der COVID-19-Pandemie abgeschlossen. Die Phase der COVID-19-Pandemie, in der noch keine Impfstoffe verfügbar waren und die später bekannten Schutzmaßnahmen noch nicht implementiert waren, fällt vollständig in den Zeitraum der Studie CEPHEUS. Patienten mit multiplem Myelom haben aufgrund ihrer Erkrankung ein hohes Risiko an einer schweren COVID-19 Infektion zu erkranken. Besonders die ASZT-ungeeigneten Patienten im Anwendungsgebiet gelten aufgrund von Komorbiditäten und dem Alter als vulnerabel.

Daher wurden Maßnahmen getroffen, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und gleichzeitig den Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Datenerhebungen in der Studie so gering wie möglich zu halten. Dazu wurden verschiedene Amendments zum Studienprotokoll wirksam, die unter anderem Empfehlungen für Impfungen und Therapien gegen COVID-19 spezifizieren (46, 47).

Das Ungleichgewicht zuungunsten des Interventionsarms ist mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und der längeren Therapiedauer zu erklären. Daratumumab, auch wenn bekannt und daher gut therapierbar, führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko (4). Die mediane Therapiedauer war im Interventionsarm 21 Monate länger, weshalb während der COVID-19 Pandemie ein erhöhtes Infektionsrisiko unter Therapie bestand.

Mit steigender Impfungsrate und Schutzmaßnahmen sank jedoch die Rate an COVID-19-Ereignissen und -Todesfällen. Diese Todesfälle sind entsprechend auf noch nicht etablierte Schutzmaßnahmen zurückzuführen. Auch in der Allgemeinbevölkerung ist mit überstandener Infektion oder Kontakt sowie einer Impfung das Sterberisiko seither stark gesunken (57).

Gemäß der EMA-Empfehlungen zum Umgang mit COVID-19 in klinischen Studien gelten die COVID-19 Todesfälle als ‚hinzukommend beeinflussende Ereignisse‘, die eine Verzerrung darstellen könnten und entsprechend adressiert werden sollten (45). Daher wurden in Absprache mit der EMA im Studienbericht Analysen präsentiert, in der die auf COVID-19 zurückzuführenden Todesfälle zensiert wurden. Diese Analyse ist somit um den Störfaktor COVID-19 bereinigt, welcher in der heutigen Versorgungssituation durch etablierte Schutzmaßnahmen und Impfungen nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Der Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* - wird im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. In der Studie CEPHEUS wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaborergebnissen für β 2-Mikroglobulin und Albumin) und Alter bei Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, $\geq$ 70 Jahre).

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie CEPHEUS nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden Federal Drug Administration (FDA) und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Dementsprechend werden dazu auch verschiedene *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* dokumentiert. Dieses sind systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (Systemic Administration-Related Reaction, sARR) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions, IRR) assoziiert mit Daratumumab sowie Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction, ISR) assoziiert mit Daratumumab. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvermeidbaren Risiko aussetzen.

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

Zusätzlich wird ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss von mindestens einem Zyklus oder dem Abbruch der Behandlung, danach alle 6 Monate. Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären Analyse der MRD-Negativitätsrate prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei der geplanten Interimsanalyse des PFS überprüfen. Nach jeder dieser Überprüfungen werden Empfehlungen vom IDMC hinsichtlich der Fortsetzung der Studie gegeben. Die Details hierzu werden in einer separaten IDMC-Satzung bereitgestellt.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie CEPHEUS 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität			Morbidität					HRQoL		Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	MRD-Negativität	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	Progressionsfreies Überleben	Ansprechen	EQ-5D VAS: Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	Unerwünschte Ereignisse
CEPHEUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); UE: Unerwünschtes Ereignis; 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. ASZT-ungeeignete 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**Tabelle 4-19: Operationalisierung von *Gesamtüberleben*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-Follow-up“), werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. Das Versterben von Studienteilnehmern, das nach Rücknahme der Einwilligung erfolgt, wird als Ereignis gewertet. Studienteilnehmer, die zum klinischen Datenschnitt noch leben, werden zum letzten Zeitpunkt, zensiert, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt. 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 ausgewählte Erhebungen dokumentiert sind. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das Hazard Ratio (HR) berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen:	ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CEPHEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-21: 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 (07.05.2024)					
CEPHEUS	D-VRd	33/144 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0702	0,0682
	VRd	47/145 (32,4%)	NA [61,86; NA]		

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre).

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmender in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (22,9%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (32,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,42; 1,03]; p=0,0702).

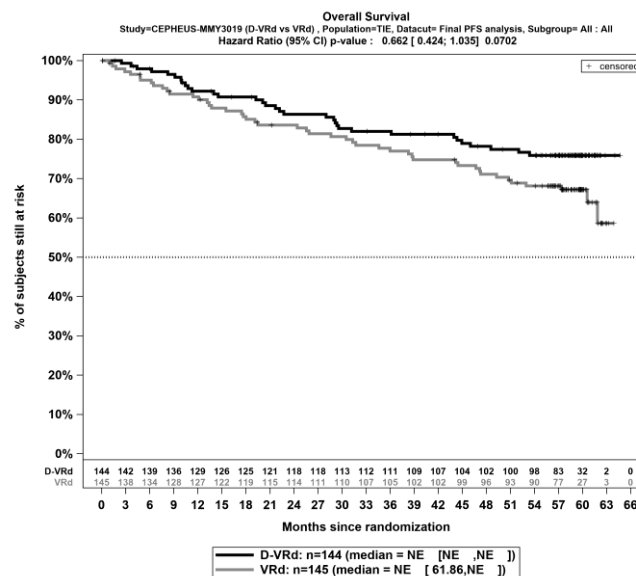


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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 Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle – RCT*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache mit Ausnahme COVID-19-bedingter Todesfälle. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die aufgrund von COVID-19 versterben, werden zensiert. Studienteilnehmer, die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen („Lost-to-Follow-up“), werden zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. Das Versterben von Studienteilnehmern, das nach Rücknahme der Einwilligung erfolgt, wird als Ereignis gewertet. Studienteilnehmer, die zum klinischen Datenschnitt noch leben, werden zum letzten Zeitpunkt, zensiert, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt. 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 ausgewählte Erhebungen dokumentiert sind. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen:	ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* 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
CEPHEUS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Verzerrende Aspekte können bei diesem Endpunkt aufgrund der Zensierung der COVID-19 Todesfälle vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* ist in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle 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 (07.05.2024)					
CEPHEUS	D-VRd	26/144 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,34; 0,90] p=0,0175	0,0159
	VRd	44/145 (30,3%)	NA [61,86; NA]		

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre).

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmender in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (18,1%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (30,3%). Im Interventionsarm sind entsprechend 7 Todesfälle (21,2%) und im Kontrollarm 3 Todesfälle (6,4%) auf COVID-19 zurückzuführen. Ein Großteil der schwerwiegenden Ereignisse und COVID-19 Todesfälle trat während der Hochphase der COVID-19-Pandemie von 2020-2021 auf, als noch keine Schutzmaßnahmen etabliert wurden (48). Mit steigender Impfungsrate sank jedoch auch die Rate an COVID-19 Ereignissen und Todesfällen. Diese Todesfälle sind entsprechend auf noch nicht etablierte Schutzmaßnahmen zurückzuführen.

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=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175).

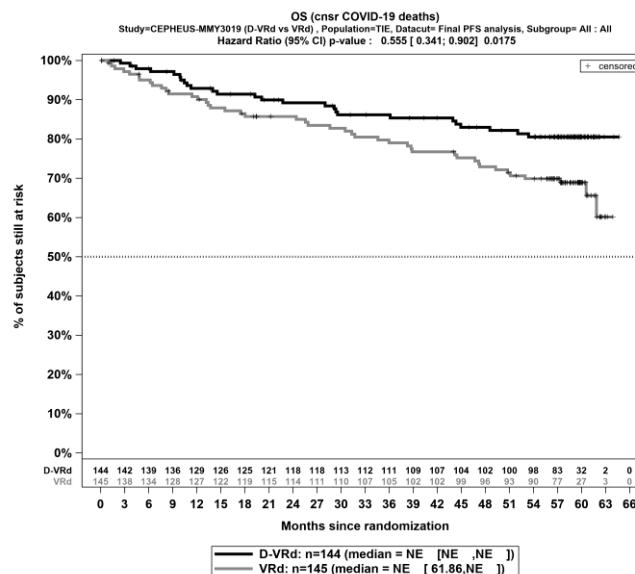


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 MRD-Negativität– RCT

Unter diesem Abschnitt werden alle auf der MRD-Negativität basierenden Endpunkte aufgeführt. Dies sind die verschiedenen *MRD-Negativitätsraten* und die *Anhaltenden MRD-Negativitätsraten*.

MRD-Negativitätsrate– RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von *MRD-Negativitätsrate*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die nach dem Datum der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Im Dossier dargestellt werden die • MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6} Zellen Studienteilnehmer mit positivem oder mehrdeutigem MRD-Status sowie mit fehlendem MRD-Status gelten als Studienteilnehmer mit nicht erreichter MRD-Negativität. Der MRD-Status wird mittels NGS-Untersuchung des Knochenmarkaspirats untersucht. <i>Zensierungen</i> Der Endpunkt wird dichotom ausgewertet, daher erfolgen keine Zensierungen. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ISS: Internationale Staging System; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; 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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *MRD-Negativitätsrate* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die zur Bestimmung des MRD-Status entnommenen Proben werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für *MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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 (07.05.2024)					
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁵					
CEPHEUS	87/144 (60,4%)	57/145 (39,3%)	2,37 [1,47; 3,80] p=0,0004	1,53 [1,21; 1,95] p=0,0005	21,00% [9,80%; 32,20%] p=0,0002

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁶					
CEPHEUS	66/144 (45,8%)	39/145 (26,9%)	2,28 [1,40; 3,73] p=0,0009	1,70 [1,23; 2,35] p=0,0012	18,90% [8,00%; 29,80%] p=0,0007
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).					

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁵* im Behandlungsarm 87 Ereignisse (60,4%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (39,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,37 [1,47; 3,80]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=1,53 [1,21; 1,95]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=21,00% [9,80%; 32,20%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁶* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (45,8%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (26,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,28 [1,40; 3,73]; p=0,0009), das Relative Risiko (RR=1,70 [1,23; 2,35]; p=0,0012) und die Risikodifferenz (RD=18,90% [8,00%; 29,80%]; p=0,0007) signifikante Unterschiede.

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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.

Anhaltende MRD-NegativitätsrateTabelle 4-28: Operationalisierung von *MRD-Negativitätsrate*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>MRD-Negativitätsrate</i> ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die nach dem Datum der Randomisierung zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, jedoch vor einer Krankheitsprogression oder einer nachfolgenden Myelomtherapie oder beidem, mittels Knochenmarkpunktion eine MRD-Negativität und ein komplettes Ansprechen erreichen. Im Dossier dargestellt werden die Anhaltende MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6} Zellen definiert als 2 aufeinanderfolgende MRD-Negativitäts-Ergebnisse gleich oder unterhalb von 10^{-5} bzw. 10^{-6} Zellen, die mindestens 12 Monate, 24 Monate oder 36 Monate voneinander entfernt liegen, ohne dass eine MRD-Positivität (10^{-4} bzw. 10^{-5} Zellen oder höher) dazwischen festgestellt wird. Studienteilnehmer mit positivem oder mehrdeutigem MRD-Status sowie mit fehlendem MRD-Status gelten als Studienteilnehmer mit nicht erreichter MRD-Negativität. Der MRD-Status wird mittels NGS-Untersuchung des Knochenmarkaspirats untersucht. <i>Zensierungen</i> Der Endpunkt wird dichotom ausgewertet, daher erfolgen keine Zensierungen. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ISS: Internationale Staging System; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *MRD-Negativitätsrate* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die zur Bestimmung des MRD-Status entnommenen Proben werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt Anhaltende *MRD-Negativitätsrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Anhaltende *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Anhaltende *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für *Anhaltende MRD-Negativitätsrate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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 (07.05.2024)					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁵					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁵					
CEPHEUS	67/144 (46,5%)	40/145 (27,6%)	2,27 [1,39; 3,70] p=0,0009	1,68 [1,23; 2,31] p=0,0013	18,90% [7,90%; 29,80%] p=0,0007
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵					
CEPHEUS	53/144 (36,8%)	31/145 (21,4%)	2,14 [1,27; 3,61] p=0,0040	1,72 [1,18; 2,51] p=0,0050	15,40% [5,10%; 25,70%] p=0,0035
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵					
CEPHEUS	37/144 (25,7%)	21/145 (14,5%)	2,04 [1,13; 3,68] p=0,0181	1,77 [1,09; 2,88] p=0,0205	11,20% [2,00%; 20,40%] p=0,0166
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁶					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶					
CEPHEUS	46/144 (31,9%)	23/145 (15,9%)	2,47 [1,40; 4,34] p=0,0015	2,01 [1,29; 3,13] p=0,0022	16,00% [6,30%; 25,70%] p=0,0012
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶					
CEPHEUS	34/144 (23,6%)	20/145 (13,8%)	1,92 [1,05; 3,53] p=0,0336	1,71 [1,03; 2,82] p=0,0372	9,80% [0,80%; 18,70%] p=0,0323
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶					
CEPHEUS	22/144 (15,3%)	10/145 (6,9%)	2,41 [1,10; 5,27] p=0,0248	2,21 [1,08; 4,53] p=0,0301	8,30% [1,10%; 15,50%] p=0,0233
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.					
b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.					
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: International Staging System; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.					
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).					

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁵* im Behandlungsarm 67 Ereignisse (46,5%)

und im Kontrollarm 40 Ereignisse (27,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,27 [1,39; 3,70]; $p=0,0009$), das Relative Risiko (RR=1,68 [1,23; 2,31]; $p=0,0013$) und die Risikodifferenz (RD=18,90% [7,90%; 29,80%]; $p=0,0007$) signifikante Unterschiede.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)*, Schwellenwert 10^{-5} im Behandlungsarm 53 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (21,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,14 [1,27; 3,61]; $p=0,0040$), das Relative Risiko (RR=1,72 [1,18; 2,51]; $p=0,0050$) und die Risikodifferenz (RD=15,40% [5,10%; 25,70%]; $p=0,0035$) signifikante Unterschiede.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)*, Schwellenwert 10^{-5} im Behandlungsarm 37 Ereignisse (25,7%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (14,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,04 [1,13; 3,68]; $p=0,0181$), das Relative Risiko (RR=1,77 [1,09; 2,88]; $p=0,0205$) und die Risikodifferenz (RD=11,20% [2,00%; 20,40%]; $p=0,0166$) signifikante Unterschiede.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr)*, Schwellenwert 10^{-6} im Behandlungsarm 46 Ereignisse (31,9%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (15,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,47 [1,40; 4,34]; $p=0,0015$), das Relative Risiko (RR=2,01 [1,29; 3,13]; $p=0,0022$) und die Risikodifferenz (RD=16,00% [6,30%; 25,70%]; $p=0,0012$) signifikante Unterschiede.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)*, Schwellenwert 10^{-6} im Behandlungsarm 34 Ereignisse (23,6%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (13,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,92 [1,05; 3,53]; $p=0,0336$), das Relative Risiko (RR=1,71 [1,03; 2,82]; $p=0,0372$) und die Risikodifferenz (RD=9,80% [0,80%; 18,70%]; $p=0,0323$) signifikante Unterschiede.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)*, Schwellenwert 10^{-6} im Behandlungsarm 22 Ereignisse (15,3%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (6,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,41 [1,10; 5,27]; $p=0,0248$), das Relative Risiko (RR=2,21 [1,08; 4,53]; $p=0,0301$) und die Risikodifferenz (RD=8,30% [1,10%; 15,50%]; $p=0,0233$) signifikante Unterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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 Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod aufgrund eines Progresses, ohne dass der Patient eine nachfolgende Myelomtherapie erhalten hat, wird als Ereignis gezählt. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurücknehmen oder die infolge eines „Lost-to-Follow-up“ für eine Nachbeobachtung nicht zur Verfügung stehen oder die aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression versterben, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System.	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Zeitpunkt, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelom-Therapie erhält, wird von dem behandelnden Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers festgelegt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Beginn, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelom-Therapie erhält, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist in der Studie CEPHEUS das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* 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 (07.05.2024)					
CEPHEUS	D-VRd	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,18; 0,51] p<0,0001	<0,0001
	VRd	53/145 (36,6%)	63,21 [52,24; NA]		

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre).

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (13,2%) und im Kontrollarm 53 Ereignisse (36,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 63,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,30 [0,18; 0,51]; p<0,0001).

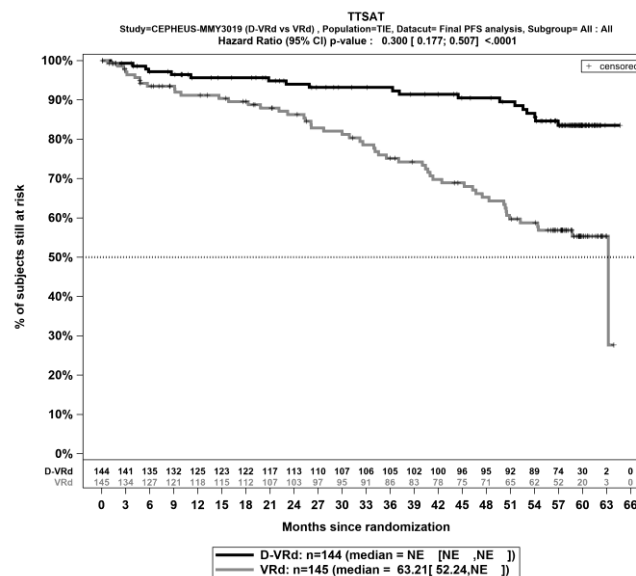


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von *Progressionsfreies Überleben*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression aufweisen und am Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, für die nach der Krankheitsbeurteilung zu Baseline keine weitere Krankheitsbeurteilung vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurücknehmen oder die infolge eines „Lost-to-Follow-up“ für eine Nachbeobachtung nicht zur Verfügung stehen oder die eine nachfolgende Myelomtherapie ohne Nachweis einer Krankheitsprogression beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, deren Krankheitsprogression oder Tod nach dem Fehlen von 2 oder mehr konsekutiven Krankheitsbeurteilungen eintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert. Studienteilnehmer, die nach dem Ende der Studie versterben, werden zum Datum der letzten Krankheitsbeurteilung vor dem Ende der Studie zensiert. Dieses kann z. B. der Fall sein, wenn wegen der Rücknahme der Einverständniserklärung die Kenntnis über den Tod aus öffentlichen Informationen resultiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, ≥70 Jahre Ablehnung der Transplantation). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; IMWG: International Myeloma Working Group; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System.	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Progressionsfreies Überleben* 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
CEPHEUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 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 *Progressionsfreies Überleben* 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 (07.05.2024)					
CEPHEUS	D-VRd	44/144 (30,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0004	0,0003
	VRd	69/145 (47,6%)	49,61 [41,89; NA]		

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre).

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl gültiger Ereignisse; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 44 Ereignisse (30,6%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (47,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 49,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsmittels (HR=0,51 [0,35; 0,74]; p=0,0004).

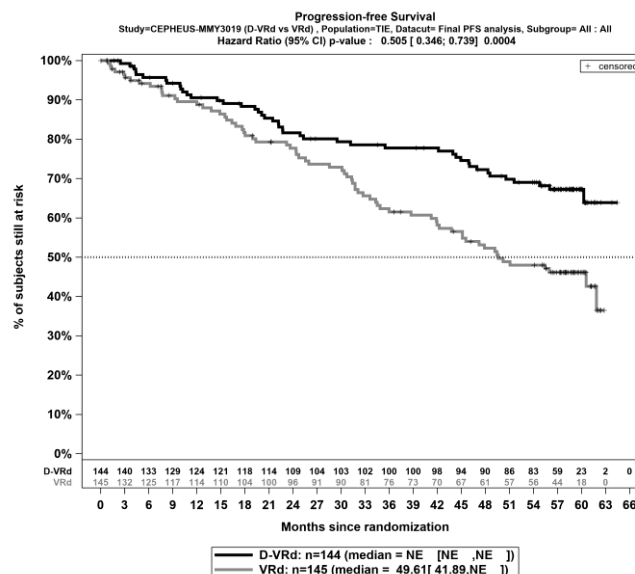


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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 Ansprechen – RCT

Unter diesem Abschnitt werden alle auf dem Ansprechen auf die Therapie basierenden Endpunkte aufgeführt. Dieses sind die verschiedenen *Ansprechraten* und die *Gesamtansprechraten*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen* sowie die *Dauer des Ansprechens*.

Ansprechrate – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Die Ansprechraten sind definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während der Studie eines der folgenden Kategorien des Ansprechens erreichen. Das jeweilige Ansprechen muss vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie erreicht werden. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. In diesem Dossier werden folgende Kategorien des Ansprechens dargestellt: • <i>Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq CR$)</i> • <i>Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$)</i> • <i>Gesamtansprechen ($\geq PR$)</i> Der Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Dokumentation eines bestätigten Ansprechens ($\geq PR$) für Studienteilnehmer, die ein PR oder besser als bestes Ansprechen zeigen. Der Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation eines partiellen Ansprechens oder besser und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt. <i>Zensierungen</i> Der Endpunkt wird dichotom ausgewertet, daher erfolgen keine Zensierungen. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR) berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall;

Studie	Operationalisierung
	ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OR: Odds Ratio; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase- III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrates 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 Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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 (07.05.2024)					
Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq$CR)					
CEPHEUS	116/144 (80,6%)	89/145 (61,4%)	2,65 [1,55; 4,54] p=0,0003	1,31 [1,13; 1,52] p=0,0004	19,10% [8,90%; 29,20%] p=0,0002
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq$VGPR)					
CEPHEUS	135/144 (93,8%)	127/145 (87,6%)	2,12 [0,92; 4,87] p=0,0720	1,07 [0,99; 1,15] p=0,0744	6,10% [-0,50%; 12,80%] p=0,0717
Gesamtansprechen ($\geq$PR)					
CEPHEUS	142/144 (98,6%)	132/145 (91,0%)	7,17 [1,60; 32,11] p=0,0033	1,08 [1,02; 1,14] p=0,0041	7,50% [2,50%; 12,50%] p=0,0032
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, $\geq$70 Jahre). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).					

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq$ CR)* im Behandlungsarm 116 Ereignisse (80,6%) und im Kontrollarm 89 Ereignisse (61,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,65 [1,55; 4,54]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=1,31 [1,13; 1,52]; p=0,0004) und die Risikodifferenz (RD=19,10% [8,90%; 29,20%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq$ VGPR)* im Behandlungsarm 135 Ereignisse (93,8%) und im

Kontrollarm 127 Ereignisse (87,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum 2 Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechen* ($\geq PR$) im Behandlungsarm 142 Ereignisse (98,6%) und im Kontrollarm 132 Ereignisse (91,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,17 [1,60; 32,11]; p=0,0033), das Relative Risiko (RR=1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0041) und die Risikodifferenz (RD=7,50% [2,50%; 12,50%]; p=0,0032) signifikante Unterschiede.

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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.

Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von *Zeit bis zum Ansprechen*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Der Endpunkt <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Dokumentation eines bestätigten Ansprechens ($\geq PR$) für Studienteilnehmer, die ein PR oder besser als bestes Ansprechen zeigen. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. In diesem Dossier werden die folgenden Zeiten bis zum Ansprechen berichtet: • <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen oder besser</i> <i>Zensierungen</i> Im Rahmen der Auswertung dieses Endpunkts innerhalb der ASZT-ungeeigneten Population werden Studienteilnehmer, die bis zum Datenschnitt oder bis zum Beginn einer nachfolgenden

Studie	Operationalisierung
	Myelomtherapie nicht mindestens ein PR erreicht haben, gemäß Statistischem Analyseplan entsprechend zum Datenschnitt bzw. zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser innerhalb der ASZT-ungeeigneten Population. <i>Auswertungen</i> Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response).	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zum Ansprechen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten

Population mit einem Ansprechen PR oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 1,4% (144-142)/144), für den VRd-Arm 9,0% ((145-132)/145). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der Analysepopulation. Das ITT-Prinzip wird somit für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* nicht 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* ist in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *Zeit bis zum ersten Ansprechen* 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 (07.05.2024)					
CEPHEUS	D-VRd	142/142 (100,0%)	0,79 [0,76; 0,82]	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3470	0,3461
	VRd	132/132 (100,0%)	0,79 [0,76; 0,82]		

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre).

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* im Behandlungsarm 142 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 132 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,79 Monate im Behandlungsarm und 0,79 Monate

im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,87; 1,49]; p=0,3470).

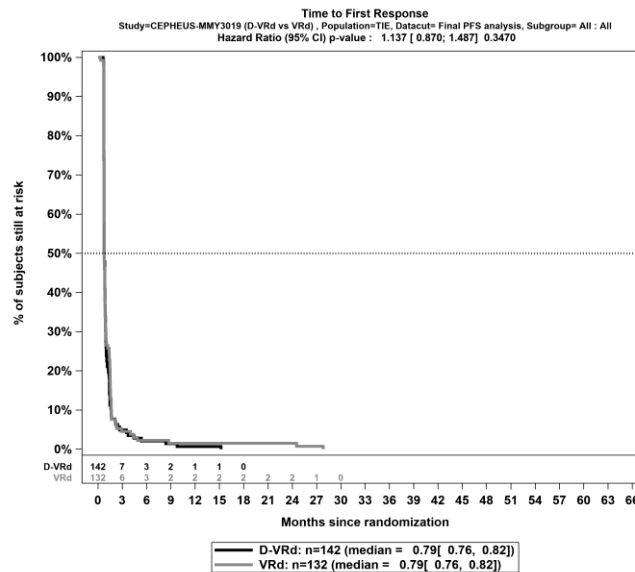


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, ITT-Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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.

Dauer des Ansprechens – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> -Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. <i>Zensierungen</i> Für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i>: Studienteilnehmer mit einem Ansprechen $\geq$PR, die keine Krankheitsprogression erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ASZT-ungeeigneten Population mit einem partiellen Ansprechen oder besser. <i>Auswertungen</i> Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, $\geq$70 Jahre Ablehnung der Transplantation, $\geq$70 Jahre). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; HR: Hazard Ratio; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; PR: partielles Ansprechen (Partial Response).	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Dauer des Ansprechens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (14, 15) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Population mit einem partiellen Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 1,4% ((144-142)/144), für den VRd-Arm 9,0% ((145-132)/145). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5%. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* somit nicht 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS

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 (07.05.2024)					
CEPHEUS	D-VRd	23/142 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,22; 0,60] p<0,0001	<0,0001
	VRd	49/132 (37,1%)	NA [48,39; NA]		
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).					

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (16,2%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (37,1%). 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=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001).

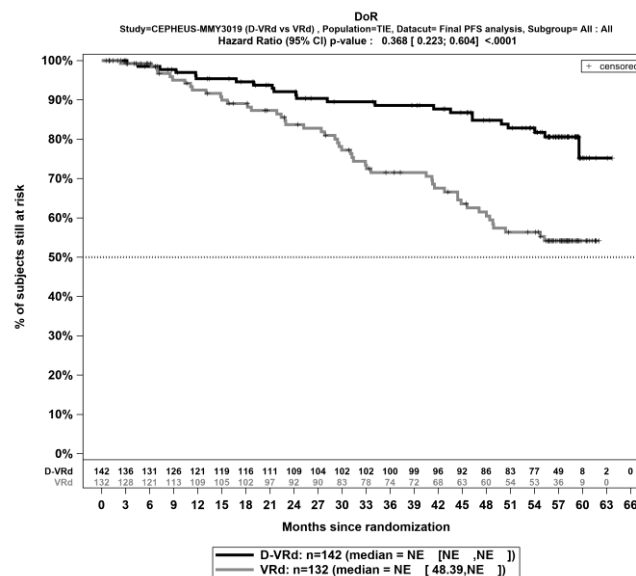


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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 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 EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus 2 Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. 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) (32). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen <u>aktuellen</u> Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen. Die Veränderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels EQ-5D VAS ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler): • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) • Zyklus 2-8 Tag 1 • Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression • 30 Tage nach Behandlungsende • Follow-up-Phase ○ Alle 16 Wochen nach Krankheitsprogression ○ zum Start einer nachfolgenden Therapie ○ 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Die Veränderungen werden durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Als Schwellenwert für die Responderanalysen werden 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments (hier: Schwellenwert ≥15 Punkte) verwendet. Es wird die Veränderung in Form einer Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung in der EQ-5D VAS um den Schwellenwert von 15 Punkten berichtet. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt. <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan).	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CEPHEUS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, 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. Die Analyse der Daten

erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 CEPHEUS 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 CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-48 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete 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 ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

CEPHEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ASZT-ungeeignete Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	144		145		144		145	
					Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert			
					121 (84,0%)		125 (86,2%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	144	121 (84,0%)	145	126 (86,9%)	144	121 (84,0%)	145	126 (86,9%)
Zyklus 2 Tag 1	142	125 (88,0%)	138	130 (94,2%)	144	125 (86,8%)	145	130 (89,7%)

CEPHEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ASZT-ungeeignete Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 3 Tag 1	140	133 (95,0%)	136	127 (93,4%)	144	133 (92,4%)	143	127 (88,8%)
Zyklus 4 Tag 1	139	128 (92,1%)	132	127 (96,2%)	144	128 (88,9%)	142	127 (89,4%)
Zyklus 5 Tag 1	137	128 (93,4%)	129	120 (93,0%)	143	128 (89,5%)	142	120 (84,5%)
Zyklus 6 Tag 1	136	129 (94,9%)	128	125 (97,7%)	143	129 (90,2%)	141	125 (88,7%)
Zyklus 7 Tag 1	135	129 (95,6%)	122	115 (94,3%)	142	129 (90,8%)	140	115 (82,1%)
Zyklus 8 Tag 1	134	126 (94,0%)	121	115 (95,0%)	141	126 (89,4%)	138	115 (83,3%)
Zyklus 9 Tag 1	131	119 (90,8%)	120	112 (93,3%)	141	119 (84,4%)	138	112 (81,2%)
Zyklus 12 Tag 1	129	112 (86,8%)	113	101 (89,4%)	139	112 (80,6%)	134	101 (75,4%)
Zyklus 15 Tag 1	122	109 (89,3%)	108	91 (84,3%)	134	109 (81,3%)	133	91 (68,4%)
Zyklus 18 Tag 1	119	107 (89,9%)	102	90 (88,2%)	133	107 (80,5%)	128	90 (70,3%)
Zyklus 21 Tag 1	116	104 (89,7%)	98	84 (85,7%)	131	104 (79,4%)	127	84 (66,1%)
Zyklus 24 Tag 1	112	104 (92,9%)	93	76 (81,7%)	130	104 (80,0%)	123	76 (61,8%)
Zyklus 27 Tag 1	105	96 (91,4%)	90	74 (82,2%)	127	96 (75,6%)	122	74 (60,7%)
Zyklus 30 Tag 1	104	96 (92,3%)	83	70 (84,3%)	125	96 (76,8%)	121	70 (57,9%)
Zyklus 33 Tag 1	100	87 (87,0%)	80	72 (90,0%)	125	87 (69,6%)	119	72 (60,5%)
Zyklus 36 Tag 1	99	88 (88,9%)	76	70 (92,1%)	120	88 (73,3%)	118	70 (59,3%)
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 ASZT-ungeeignete Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen.								

CEPHEUS				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ASZT-ungeeignete Population	
	D-VRd	VRd	D-VRd	VRd
Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).				

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 80 % (84,0 % im D-VRd-Arm, 86,9 % im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 bei oder oberhalb von 80 %. Im VRd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 oberhalb von 80 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ASZT-ungeeigneten Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ASZT-ungeeigneten Population abgezogen wird. In der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 80 % (84,0 % im D-VRd-Arm, 86,9 % im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 30 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 12 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 121 Studienteilnehmer (84,0 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 125 Studienteilnehmer (86,2 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS* nur geringfügig (2. Datenschnitt: D-VRd: 54,2 Monate, VRd: 52,2 Monate).

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

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

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

CEPHEUS						
EQ 5D VAS	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	121	63,26	20,513	126	65,40	19,690
Zyklus 2 Tag 1	125	64,14	18,980	130	66,62	18,743
Zyklus 3 Tag 1	133	63,20	19,026	126	64,65	18,649
Zyklus 4 Tag 1	128	63,69	17,703	127	65,71	17,704
Zyklus 5 Tag 1	128	63,93	17,501	120	62,20	19,082
Zyklus 6 Tag 1	129	66,12	14,473	125	62,98	19,315
Zyklus 7 Tag 1	129	63,29	17,844	115	65,97	18,194
Zyklus 8 Tag 1	126	66,06	16,302	114	67,44	16,785
Zyklus 9 Tag 1	119	66,03	16,279	112	69,28	16,390
Zyklus 12 Tag 1	112	68,43	14,431	101	70,54	16,645
Zyklus 15 Tag 1	109	71,72	14,601	91	70,63	17,288
Zyklus 18 Tag 1	107	70,51	16,908	90	71,63	16,975
Zyklus 21 Tag 1	104	71,73	15,641	84	69,68	17,064
Zyklus 24 Tag 1	104	69,87	16,755	76	69,24	15,845
Zyklus 27 Tag 1	96	69,64	14,893	74	69,99	16,171
Zyklus 30 Tag 1	96	72,02	14,125	70	71,04	17,026
Zyklus 33 Tag 1	87	72,38	14,595	72	69,40	18,946
Zyklus 36 Tag 1	88	70,96	15,152	70	70,63	17,485
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); N: Anzahl Studienteilnehmerin der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.						
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-8 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS grafisch dargestellt.

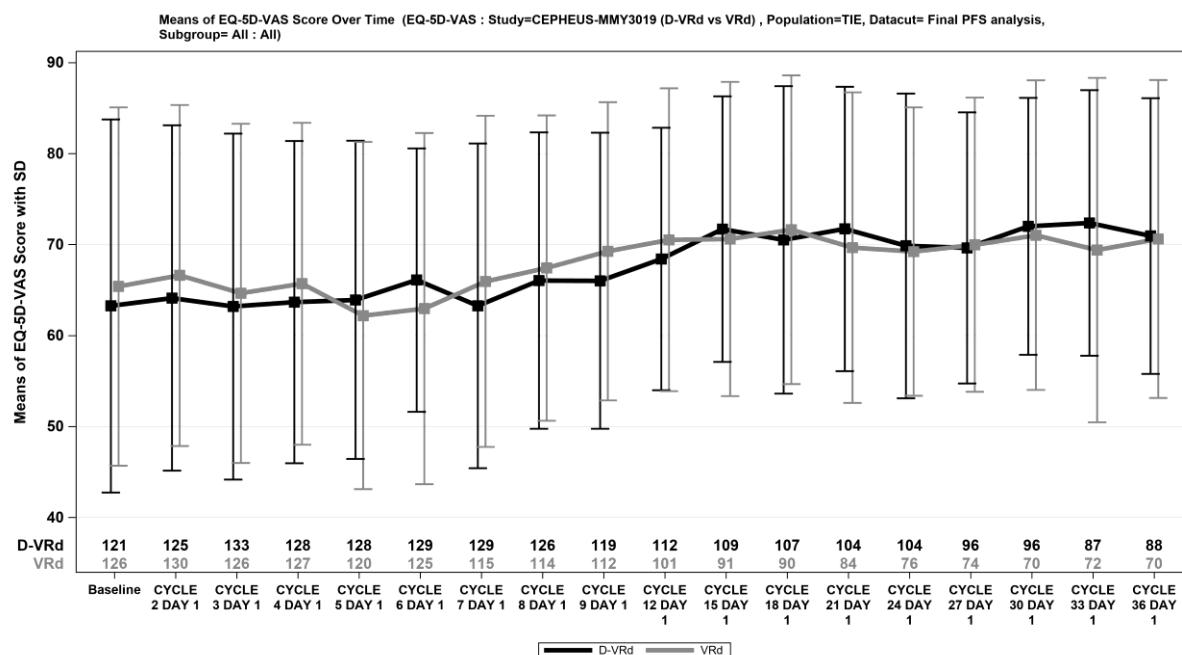


Abbildung 4-8: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS – Responderanalysen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für EQ-5D VAS –aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	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 (07.05.2024)								
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte								
CEPHEUS	71/144 (49,3%)	4,17 [3,02; 18,66]	70/145 (48,3%)	6,54 [3,52; 43,17]	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8591	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8594	1,00% [-10,40%; 12,50%] p=0,8591	1,14 [0,81; 1,60] p=0,4504

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung*, Schwellenwert ≥ 15 Punkte im Behandlungsarm 71 Ereignisse (49,3%) und im Kontrollarm 70 Ereignisse (48,3%). 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 4,17 Monate im Behandlungsarm und 6,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,81; 1,60]; p=0,4504).

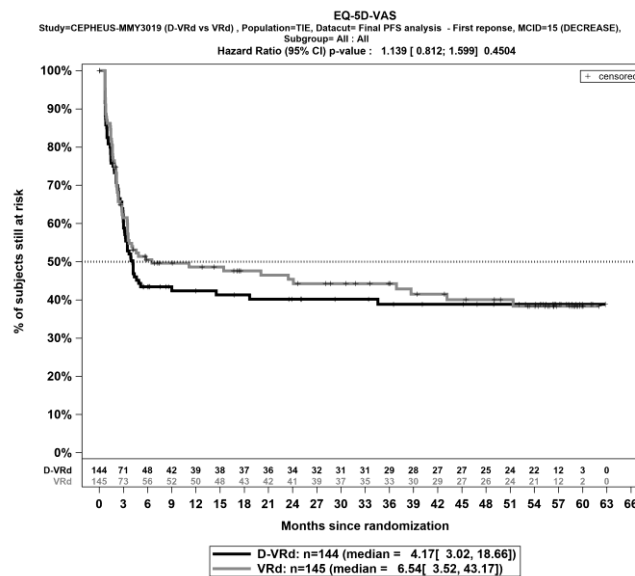


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

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 CEPHEUS 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 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> 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 (Version 3) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Symptomskalen: • Multi-Item-Symptomskalen ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen ○ Dyspnoe ○ Insomnie ○ Appetitlosigkeit ○ Obstipation ○ Diarrhö ○ Finanzielle Schwierigkeiten Die <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i> werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Das Single-Item Finanzielle Schwierigkeiten ist im Kontext der frühen Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt (37). Funktionsskalen: • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Zusätzlich bilden 2 Fragen die Skala zum <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeinen Gesundheitszustand</i>, die zusammen mit den <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</i> 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 (38) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine höhere (bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.

Studie	Operationalisierung
	<i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i> Die Veränderung in den <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i> unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler): • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) • Zyklus 2-8 Tag 1 • Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression • 30 Tage nach Behandlungsende • Follow-up-Phase ○ zum Start einer nachfolgenden Therapie ○ 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Die Veränderungen werden durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) für die Responderanalysen wird ein Unterschied um 10 Punkte verwendet. Es wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung in den <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i> um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Eine Darstellung der Veränderung um einen Schwellenwert von 15% ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (10) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich. Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt. <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
	Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; G-BA: Gemeinsamer

Studie	Operationalisierung
	Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); 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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *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
CEPHEUS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, 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. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 CEPHEUS 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 CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53

dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30* in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete Population Studienteilnehmende enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

CEPHEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ASZT-ungeeignete Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	144		145		144		145	
					Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert			
					138 (95,8%)		137 (94,5%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	144	139 (96,5%)	145	138 (95,2%)	144	139 (96,5%)	145	138 (95,2%)
Zyklus 2 Tag 1	142	134 (94,4%)	138	130 (94,2%)	144	134 (93,1%)	145	130 (89,7%)
Zyklus 3 Tag 1	140	137 (97,9%)	136	129 (94,9%)	144	137 (95,1%)	143	129 (90,2%)
Zyklus 4 Tag 1	139	130 (93,5%)	132	128 (97,0%)	144	130 (90,3%)	142	128 (90,1%)
Zyklus 5 Tag 1	137	131 (95,6%)	129	121 (93,8%)	143	131 (91,6%)	142	121 (85,2%)
Zyklus 6 Tag 1	136	129 (94,9%)	128	127 (99,2%)	143	129 (90,2%)	141	127 (90,1%)
Zyklus 7 Tag 1	135	131 (97,0%)	122	118 (96,7%)	142	131 (92,3%)	140	118 (84,3%)
Zyklus 8 Tag 1	134	128 (95,5%)	121	115 (95,0%)	141	128 (90,8%)	138	115 (83,3%)

CEPHEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ASZT-ungeeignete Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 9 Tag 1	131	123 (93,9%)	120	112 (93,3%)	141	123 (87,2%)	138	112 (81,2%)
Zyklus 12 Tag 1	129	112 (86,8%)	113	101 (89,4%)	139	112 (80,6%)	134	101 (75,4%)
Zyklus 15 Tag 1	122	107 (87,7%)	108	89 (82,4%)	134	107 (79,9%)	133	89 (66,9%)
Zyklus 18 Tag 1	119	103 (86,6%)	102	85 (83,3%)	133	103 (77,4%)	128	85 (66,4%)
Zyklus 21 Tag 1	116	99 (85,3%)	98	82 (83,7%)	131	99 (75,6%)	127	82 (64,6%)
Zyklus 24 Tag 1	112	101 (90,2%)	93	74 (79,6%)	130	101 (77,7%)	123	74 (60,2%)
Zyklus 27 Tag 1	105	95 (90,5%)	90	75 (83,3%)	127	95 (74,8%)	122	75 (61,5%)
Zyklus 30 Tag 1	104	93 (89,4%)	83	72 (86,7%)	125	93 (74,4%)	121	72 (59,5%)
Zyklus 33 Tag 1	100	84 (84,0%)	80	73 (91,3%)	125	84 (67,2%)	119	73 (61,3%)
Zyklus 36 Tag 1	99	88 (88,9%)	76	69 (90,8%)	120	88 (73,3%)	118	69 (58,5%)
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 ASZT-ungeeignete Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

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 % (96,5 % im D-VRd-Arm, 95,2 % im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 bei oder oberhalb von 80 %. Im VRd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 oberhalb von 80 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ASZT-ungeeigneten Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ASZT-ungeeigneten Population abgezogen wird. In der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (96,5 % im D-VRd-Arm, 95,2 % im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 30 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 12 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 138 Studienteilnehmer (95,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 137 Studienteilnehmer (94,5%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 90% der Studienteilnehmenden in die Analyse eingegangen.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument *EORTC QLQ-C30* in den beiden Studienarmen (2. Datenschnitt: D-VRd: 53,2 Monate, VRd: 38,2 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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

In der Tabelle 4-54 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Fatigue* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	124	37,81	27,580	127	36,92	26,667
Zyklus 2 Tag 1	134	44,28	25,672	130	38,72	25,557
Zyklus 3 Tag 1	136	40,44	22,250	129	40,14	24,584
Zyklus 4 Tag 1	130	44,02	25,262	128	39,54	22,338

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 5 Tag 1	131	41,01	24,299	121	42,79	23,988
Zyklus 6 Tag 1	128	39,63	23,398	127	42,04	23,347
Zyklus 7 Tag 1	131	40,63	23,662	118	39,27	25,022
Zyklus 8 Tag 1	127	37,80	21,923	115	39,71	23,272
Zyklus 9 Tag 1	123	38,03	21,434	112	38,19	24,452
Zyklus 12 Tag 1	112	34,52	23,075	101	33,00	19,904
Zyklus 15 Tag 1	107	33,02	22,036	89	34,21	25,250
Zyklus 18 Tag 1	103	33,28	22,419	85	32,03	22,772
Zyklus 21 Tag 1	99	33,73	23,574	82	31,44	22,818
Zyklus 24 Tag 1	100	35,83	23,641	74	31,68	20,863
Zyklus 27 Tag 1	94	34,10	25,079	75	27,41	18,569
Zyklus 30 Tag 1	93	30,47	21,728	72	30,86	20,701
Zyklus 33 Tag 1	84	31,55	21,056	73	31,66	25,369
Zyklus 36 Tag 1	88	32,58	20,061	69	29,95	24,276
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-10 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* grafisch dargestellt.

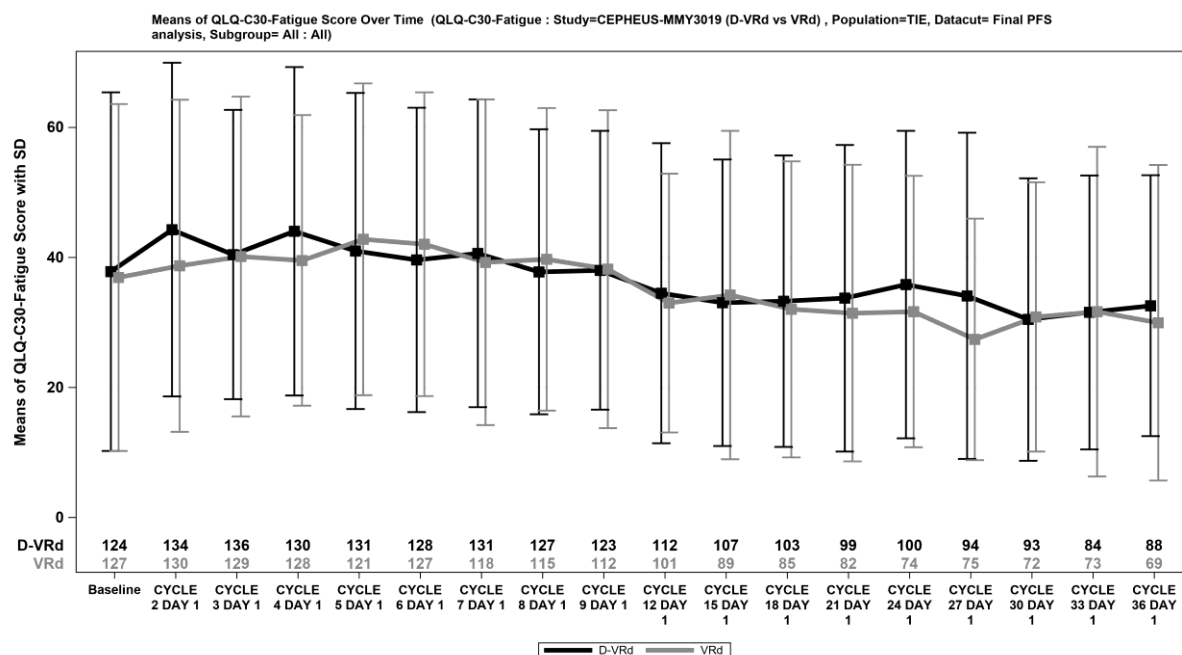


Abbildung 4-10: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-55 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	124	6,45	14,051	127	5,77	16,451
Zyklus 2 Tag 1	132	7,20	14,444	130	4,49	11,515
Zyklus 3 Tag 1	136	5,39	12,971	129	4,01	10,980
Zyklus 4 Tag 1	130	6,03	12,793	128	4,82	11,293
Zyklus 5 Tag 1	131	6,74	12,191	121	2,48	7,953
Zyklus 6 Tag 1	128	5,47	10,890	126	5,42	14,732
Zyklus 7 Tag 1	131	5,09	10,314	118	4,38	12,020
Zyklus 8 Tag 1	128	4,56	10,398	115	3,91	8,643
Zyklus 9 Tag 1	123	5,15	10,263	112	4,46	11,621
Zyklus 12 Tag 1	112	4,32	9,686	100	3,00	8,665
Zyklus 15 Tag 1	107	5,14	13,814	89	5,06	12,155
Zyklus 18 Tag 1	100	4,33	9,657	85	5,29	12,120

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 21 Tag 1	98	4,08	10,171	81	5,14	10,422
Zyklus 24 Tag 1	100	5,00	13,295	74	4,05	10,617
Zyklus 27 Tag 1	94	2,48	6,447	75	4,22	11,655
Zyklus 30 Tag 1	92	3,08	8,534	71	4,70	10,977
Zyklus 33 Tag 1	83	3,82	11,142	73	4,34	13,896
Zyklus 36 Tag 1	88	3,79	11,224	69	6,76	17,461

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-11 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* grafisch dargestellt.

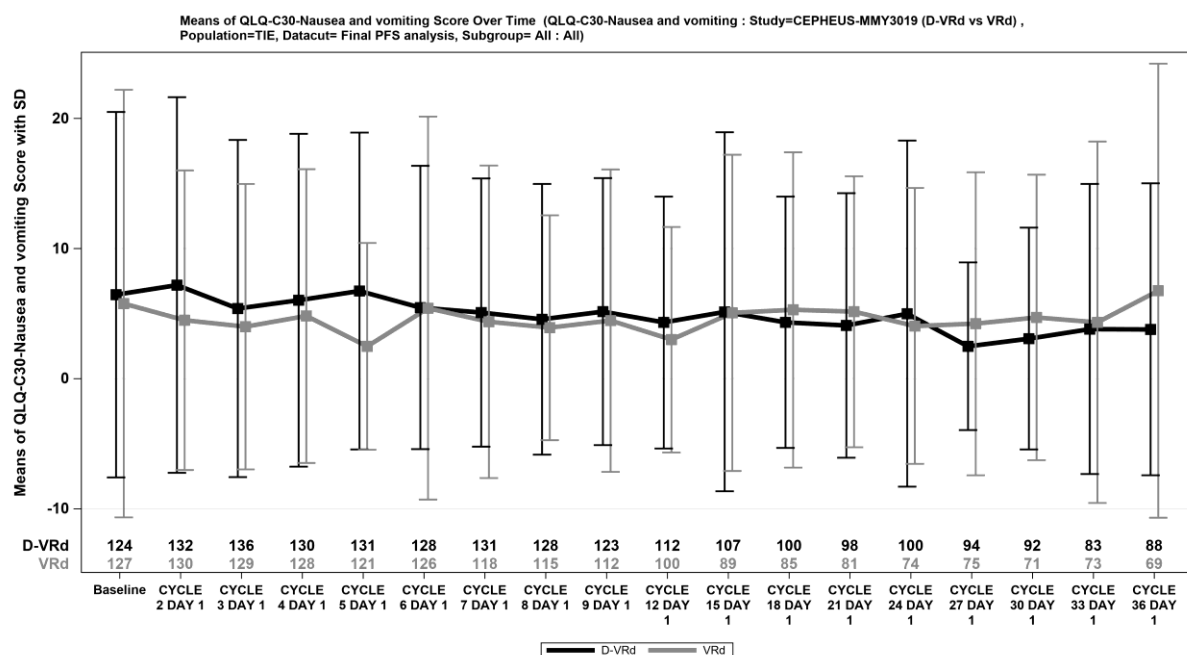


Abbildung 4-11: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-56 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Schmerz* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	125	43,20	36,176	127	41,86	32,453
Zyklus 2 Tag 1	134	36,07	29,772	130	34,87	31,978
Zyklus 3 Tag 1	137	32,12	29,679	129	30,62	29,814
Zyklus 4 Tag 1	130	32,82	27,369	128	33,07	28,059
Zyklus 5 Tag 1	130	38,33	25,807	121	32,92	28,663
Zyklus 6 Tag 1	128	33,59	25,869	127	34,78	26,893
Zyklus 7 Tag 1	131	35,75	29,390	118	33,48	27,948
Zyklus 8 Tag 1	127	29,66	25,881	114	29,09	24,871
Zyklus 9 Tag 1	123	28,73	24,913	112	28,87	24,910
Zyklus 12 Tag 1	112	32,29	27,242	101	29,04	25,783
Zyklus 15 Tag 1	107	29,44	23,523	89	30,15	27,279
Zyklus 18 Tag 1	103	29,29	24,969	85	30,20	27,876
Zyklus 21 Tag 1	99	29,80	26,328	82	29,07	25,094
Zyklus 24 Tag 1	101	31,02	25,607	74	26,35	24,829
Zyklus 27 Tag 1	94	27,66	26,947	75	20,89	19,393
Zyklus 30 Tag 1	93	24,55	24,400	72	25,00	22,378
Zyklus 33 Tag 1	84	25,99	26,302	73	26,48	25,735
Zyklus 36 Tag 1	88	27,46	22,180	69	31,16	27,103
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-12 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* grafisch dargestellt.

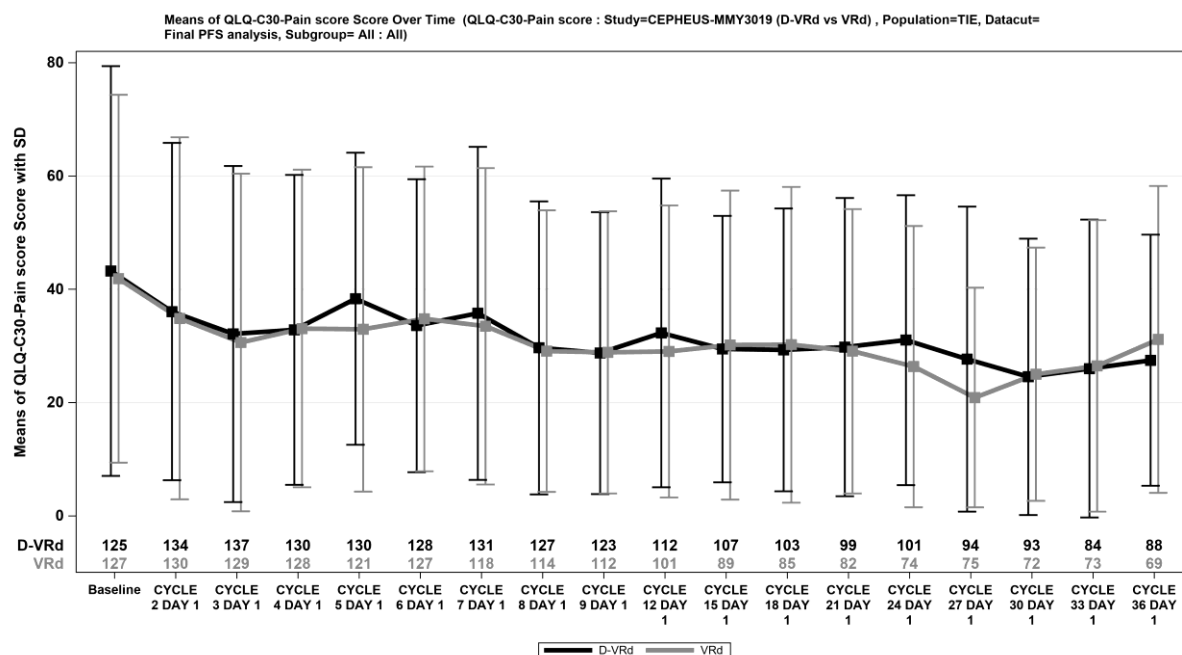


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-57 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	139	16,55	22,477	138	17,39	23,559
Zyklus 2 Tag 1	134	20,40	25,823	130	17,18	25,998
Zyklus 3 Tag 1	136	20,10	26,381	129	18,09	24,653
Zyklus 4 Tag 1	130	18,21	24,594	128	19,01	23,914
Zyklus 5 Tag 1	130	23,85	26,327	121	15,43	22,378
Zyklus 6 Tag 1	127	17,32	23,701	127	14,44	22,845
Zyklus 7 Tag 1	131	18,07	25,574	118	14,41	23,257
Zyklus 8 Tag 1	127	15,22	23,290	113	15,05	23,567
Zyklus 9 Tag 1	122	18,58	22,697	112	17,26	24,500
Zyklus 12 Tag 1	112	15,18	19,446	100	15,00	21,386
Zyklus 15 Tag 1	107	17,45	23,502	89	13,86	21,794
Zyklus 18 Tag 1	103	14,56	22,224	85	15,29	23,318

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 21 Tag 1	99	14,82	21,414	82	15,04	21,693
Zyklus 24 Tag 1	100	16,00	23,441	74	12,61	21,156
Zyklus 27 Tag 1	95	12,28	21,773	74	15,77	21,527
Zyklus 30 Tag 1	92	15,22	21,205	72	13,89	20,745
Zyklus 33 Tag 1	83	11,65	17,603	72	13,43	18,266
Zyklus 36 Tag 1	88	17,05	24,235	69	13,04	23,021

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-13 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* grafisch dargestellt.

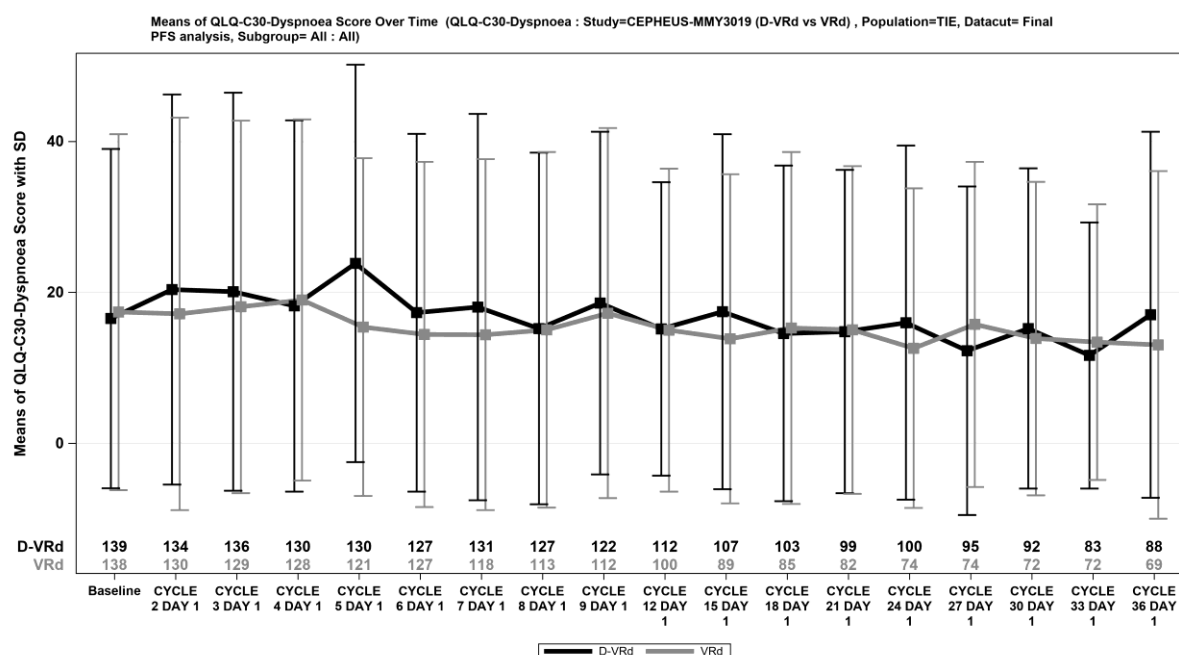


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-58 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Insomnie* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	31,40	31,136	138	28,74	29,648
Zyklus 2 Tag 1	134	34,83	33,674	130	32,05	31,989
Zyklus 3 Tag 1	136	32,60	30,216	129	30,23	31,579
Zyklus 4 Tag 1	130	34,10	31,463	128	30,73	32,296
Zyklus 5 Tag 1	131	34,35	31,471	121	33,61	30,275
Zyklus 6 Tag 1	127	29,92	29,348	127	30,97	30,336
Zyklus 7 Tag 1	131	28,50	26,833	118	28,25	28,118
Zyklus 8 Tag 1	127	25,72	26,290	115	29,57	28,533
Zyklus 9 Tag 1	123	27,37	28,320	111	28,53	29,762
Zyklus 12 Tag 1	112	21,43	28,248	101	25,74	27,841
Zyklus 15 Tag 1	107	25,55	25,730	89	24,72	25,390
Zyklus 18 Tag 1	103	24,27	24,784	85	23,14	25,210
Zyklus 21 Tag 1	99	25,93	28,791	82	18,29	21,051
Zyklus 24 Tag 1	100	30,00	28,623	74	20,72	23,861
Zyklus 27 Tag 1	95	23,86	27,359	75	20,00	21,920
Zyklus 30 Tag 1	93	22,94	26,457	72	25,00	25,484
Zyklus 33 Tag 1	83	20,88	23,691	73	23,74	25,141
Zyklus 36 Tag 1	88	25,00	26,383	69	28,02	27,190
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-14 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* grafisch dargestellt.

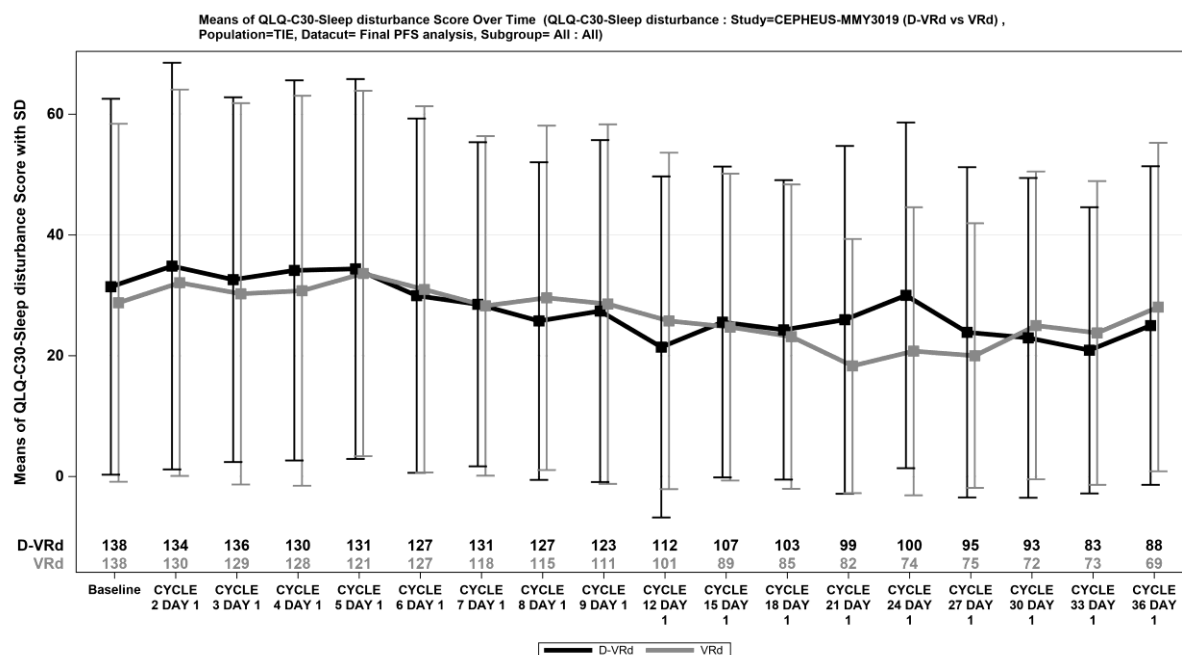


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-59 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	21,50	30,085	138	20,29	27,738
Zyklus 2 Tag 1	132	19,95	26,327	130	17,44	24,630
Zyklus 3 Tag 1	136	21,08	26,234	129	19,90	29,321
Zyklus 4 Tag 1	130	22,56	27,909	128	19,53	28,533
Zyklus 5 Tag 1	131	22,65	27,508	121	20,39	28,987
Zyklus 6 Tag 1	129	22,74	26,016	126	24,87	30,092
Zyklus 7 Tag 1	131	21,88	26,721	118	22,88	30,413
Zyklus 8 Tag 1	128	23,44	26,243	114	21,35	27,021
Zyklus 9 Tag 1	123	23,58	25,866	112	19,94	27,748
Zyklus 12 Tag 1	112	19,64	24,324	100	16,33	23,448
Zyklus 15 Tag 1	107	13,40	20,405	89	15,36	23,600
Zyklus 18 Tag 1	100	15,00	20,309	84	15,08	22,198

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 21 Tag 1	98	13,27	20,160	81	13,17	19,493
Zyklus 24 Tag 1	101	16,50	23,862	74	14,87	21,470
Zyklus 27 Tag 1	95	10,88	18,478	75	12,44	20,337
Zyklus 30 Tag 1	92	11,96	20,721	71	14,09	24,340
Zyklus 33 Tag 1	83	11,25	15,856	73	15,98	28,926
Zyklus 36 Tag 1	88	12,12	18,349	69	14,98	24,612

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-15 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* grafisch dargestellt.

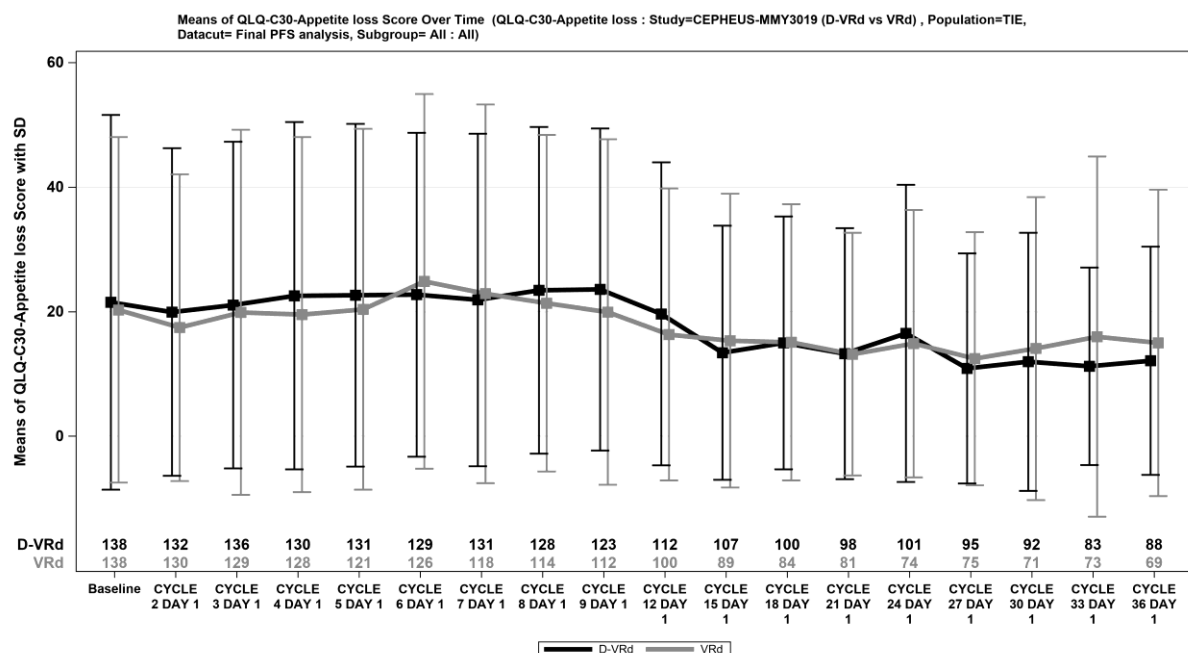


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-60 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Obstipation* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-60: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	138	19,08	28,730	138	16,43	27,091
Zyklus 2 Tag 1	131	26,72	28,471	130	30,77	31,776
Zyklus 3 Tag 1	136	25,49	29,602	129	26,87	29,779
Zyklus 4 Tag 1	129	21,96	26,515	128	25,00	30,453
Zyklus 5 Tag 1	131	21,88	28,276	121	21,76	25,716
Zyklus 6 Tag 1	127	21,00	27,476	126	20,37	25,982
Zyklus 7 Tag 1	131	16,54	22,786	118	21,47	25,976
Zyklus 8 Tag 1	127	14,17	22,427	115	19,71	27,887
Zyklus 9 Tag 1	123	14,91	22,260	112	18,16	26,429
Zyklus 12 Tag 1	112	15,18	22,322	100	21,67	27,778
Zyklus 15 Tag 1	107	13,40	23,730	89	19,10	26,057
Zyklus 18 Tag 1	99	11,79	19,814	85	20,00	27,314
Zyklus 21 Tag 1	98	13,95	22,411	81	19,34	24,644
Zyklus 24 Tag 1	100	12,67	21,071	74	17,12	26,021
Zyklus 27 Tag 1	95	11,93	21,147	75	17,33	26,486
Zyklus 30 Tag 1	92	11,96	21,867	71	14,09	22,298
Zyklus 33 Tag 1	83	7,63	15,021	73	17,35	26,707
Zyklus 36 Tag 1	88	12,12	22,135	69	14,01	20,931
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-16 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* grafisch dargestellt.

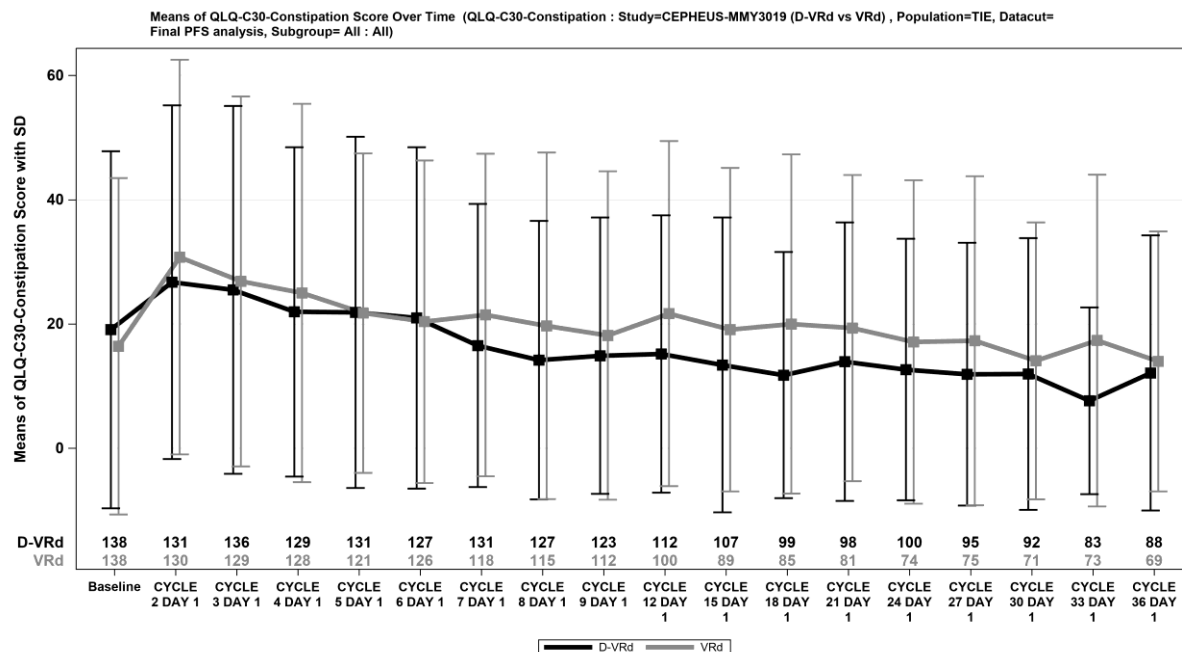


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-61 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	139	7,67	16,209	138	4,83	13,082
Zyklus 2 Tag 1	134	9,95	21,252	130	7,95	16,500
Zyklus 3 Tag 1	137	8,52	18,091	128	6,77	16,919
Zyklus 4 Tag 1	130	12,82	24,338	128	14,06	23,887
Zyklus 5 Tag 1	131	11,20	23,246	120	15,56	25,173
Zyklus 6 Tag 1	126	14,02	24,350	126	19,31	29,621
Zyklus 7 Tag 1	130	14,62	24,203	118	15,82	25,304
Zyklus 8 Tag 1	127	16,54	25,154	115	16,52	27,350
Zyklus 9 Tag 1	123	17,89	27,425	112	18,16	27,541
Zyklus 12 Tag 1	111	17,12	24,148	101	19,80	27,153
Zyklus 15 Tag 1	106	15,41	25,271	89	19,85	27,852
Zyklus 18 Tag 1	103	16,83	24,643	84	10,32	20,682

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 21 Tag 1	99	16,84	24,455	82	16,67	25,256
Zyklus 24 Tag 1	101	17,49	22,407	74	14,87	20,748
Zyklus 27 Tag 1	95	18,25	21,618	74	20,72	23,861
Zyklus 30 Tag 1	92	19,57	24,783	72	16,20	20,928
Zyklus 33 Tag 1	82	21,14	23,722	73	19,64	25,359
Zyklus 36 Tag 1	87	21,46	23,830	69	21,74	29,609

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-17 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* grafisch dargestellt

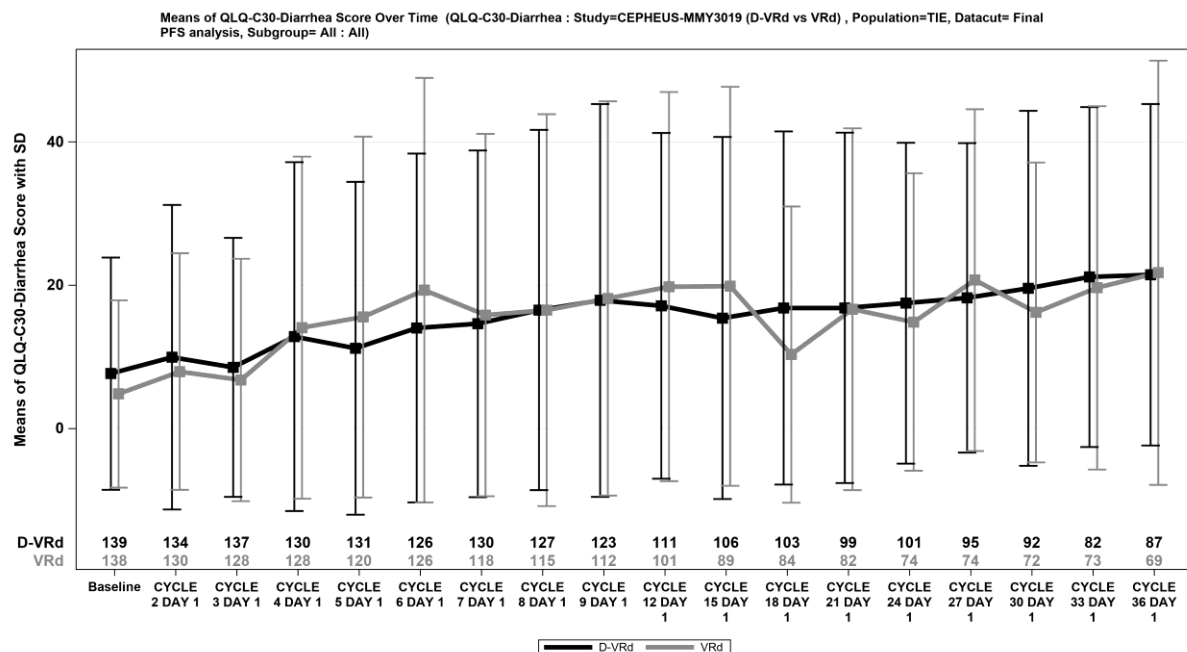


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – ResponderanalysenTabelle 4-62: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	100/144 (69,4%)	1,45 [0,99; 1,68]	102/145 (70,3%)	1,51 [1,45; 2,23]	0,95 [0,58; 1,57] p=0,8467	0,98 [0,84; 1,15] p=0,8488	-1,00% [-11,70%; 9,60%] p=0,8485	1,09 [0,82; 1,45] p=0,5687
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	83/144 (57,6%)	6,01 [4,17; 16,89]	69/145 (47,6%)	11,40 [4,53; 42,58]	1,49 [0,94; 2,36] p=0,0910	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0927	10,00% [-1,50%; 21,60%] p=0,0890	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2319
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	79/144 (54,9%)	3,71 [2,33; 8,35]	88/145 (60,7%)	3,45 [2,79; 4,01]	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3123	0,90 [0,74; 1,11] p=0,3234	-5,90% [-17,50%; 5,70%] p=0,3207	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5485
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	101/144 (70,1%)	3,06 [2,23; 3,71]	87/145 (60,0%)	5,26 [2,89; 11,11]	1,56 [0,96; 2,53] p=0,0717	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0737	10,10% [-0,80%; 21,10%] p=0,0705	1,24 [0,93; 1,66] p=0,1522
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	100/144 (69,4%)	2,79 [1,84; 3,94]	93/145 (64,1%)	2,79 [2,23; 4,17]	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3444	1,08 [0,92; 1,27] p=0,3466	5,20% [-5,60%; 16,10%] p=0,3454	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8341
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	100/144 (69,4%)	4,34 [3,48; 5,13]	96/145 (66,2%)	3,58 [2,56; 4,53]	1,16 [0,71; 1,90] p=0,5545	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5526	3,30% [-7,50%; 14,10%] p=0,5523	0,94 [0,70; 1,24] p=0,6440

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

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	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 – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert								
CEPHEUS	92/144 (63,9%)	3,06 [1,64; 5,55]	106/145 (73,1%)	1,64 [1,41; 2,37]	0,65 [0,39; 1,07] p=0,0845	0,87 [0,75; 1,02] p=0,0892	-9,30% [-19,90%; 1,30%] p=0,0860	0,69 [0,51; 0,92] p=0,0108
Diarrhö – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte								
CEPHEUS	113/144 (78,5%)	4,70 [3,48; 6,01]	107/145 (73,8%)	3,71 [2,83; 4,40]	1,30 [0,75; 2,23] p=0,3505	1,06 [0,94; 1,21] p=0,3490	4,70% [-5,10%; 14,50%] p=0,3472	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3678
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 100 Ereignisse (69,4%) und im Kontrollarm 102 Ereignisse (70,3%). 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 1,45 Monate im Behandlungsarm und 1,51 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,82; 1,45]; p=0,5687).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (57,6%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (47,6%). 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 6,01 Monate im Behandlungsarm und 11,40 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,88; 1,69]; p=0,2319).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (54,9%) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (60,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,71 Monate im Behandlungsarm und 3,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,67; 1,24]; p=0,5485).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 101 Ereignisse (70,1%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (60,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,06 Monate im Behandlungsarm und 5,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,93; 1,66]; p=0,1522).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 100 Ereignisse (69,4%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (64,1%). 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 2,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,77; 1,38]; p=0,8341).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 100 Ereignisse (69,4%) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (66,2%). 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 4,34 Monate im Behandlungsarm und 3,58 Monate im

Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,70; 1,24]; p=0,6440).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (63,9%) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (73,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,06 Monate im Behandlungsarm und 1,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0108).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 113 Ereignisse (78,5%) und im Kontrollarm 107 Ereignisse (73,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,70 Monate im Behandlungsarm und 3,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,67; 1,16]; p=0,3678).

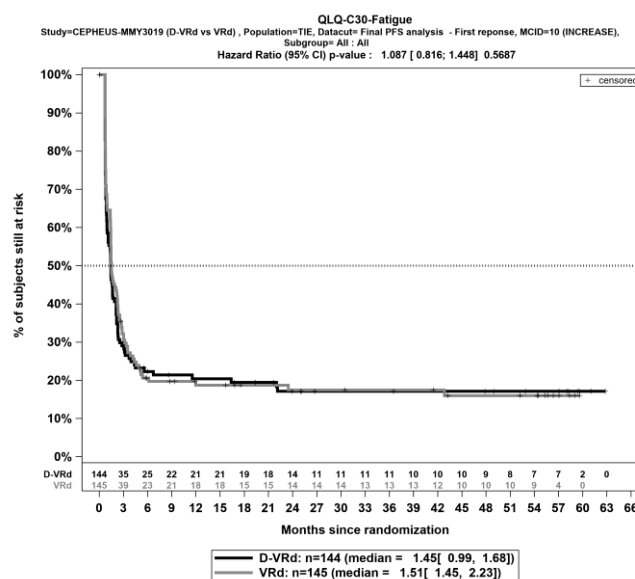


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

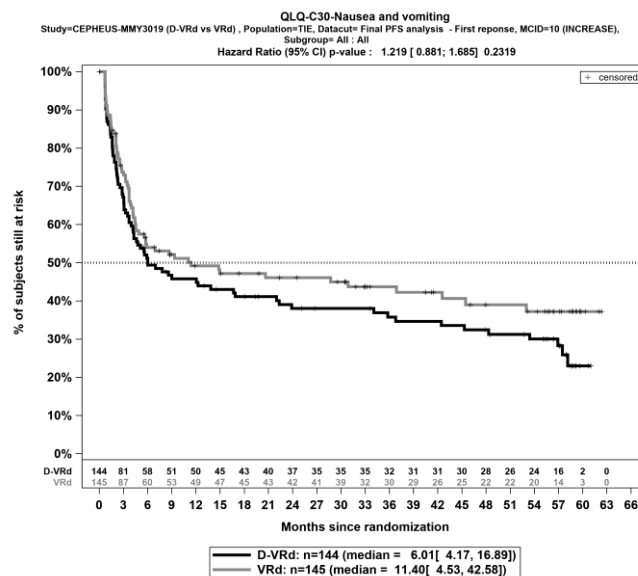


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

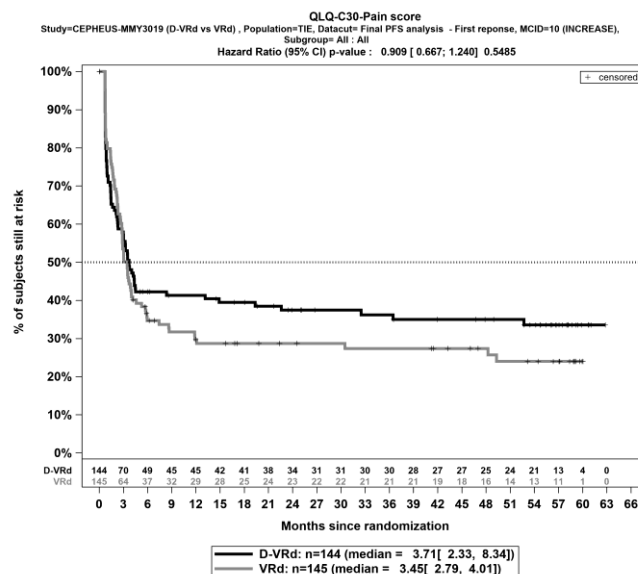


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

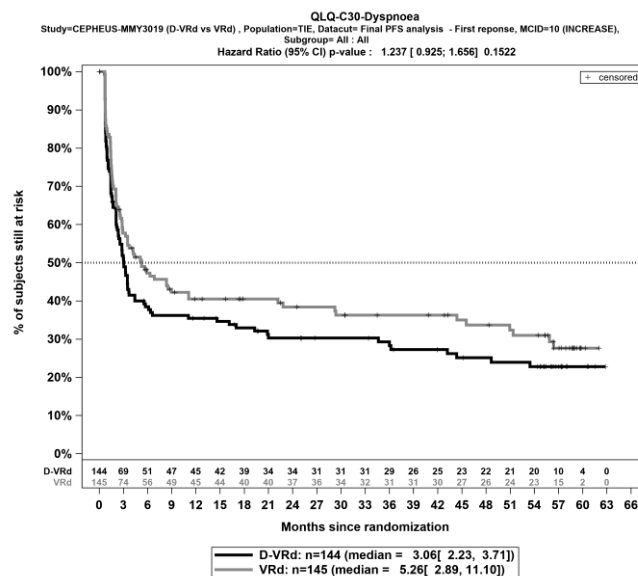


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

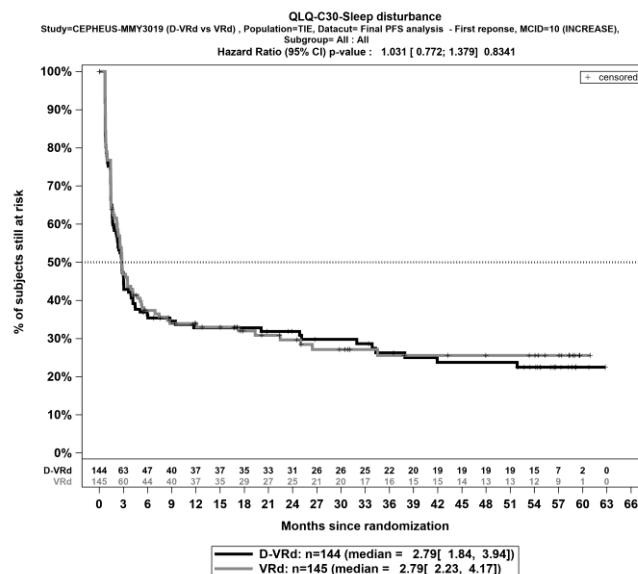


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

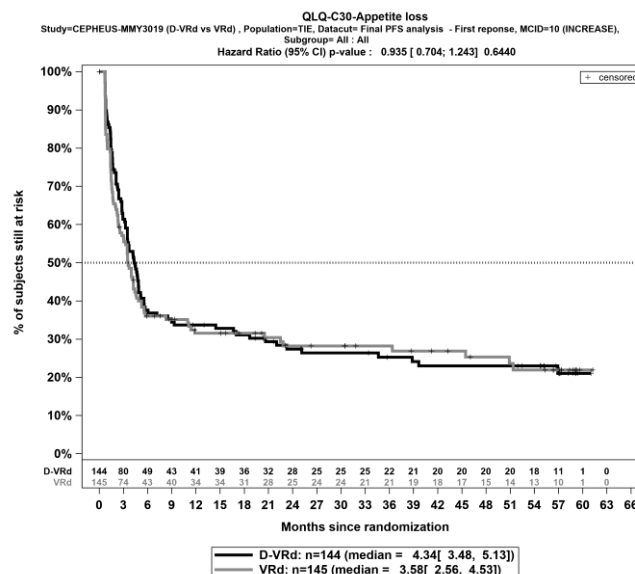


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

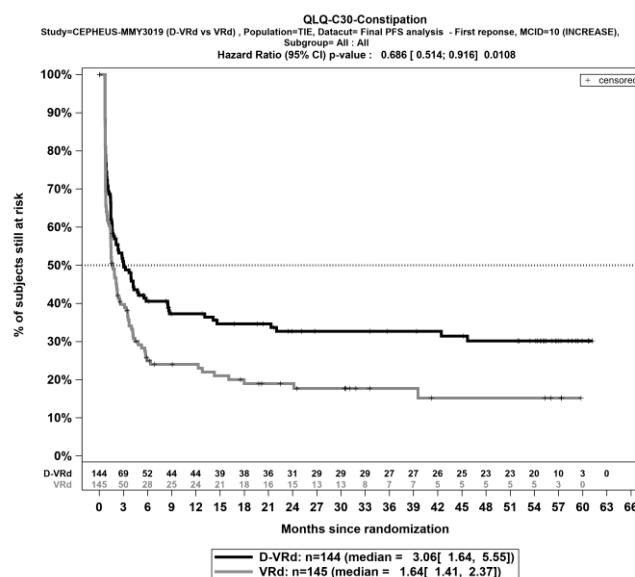


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

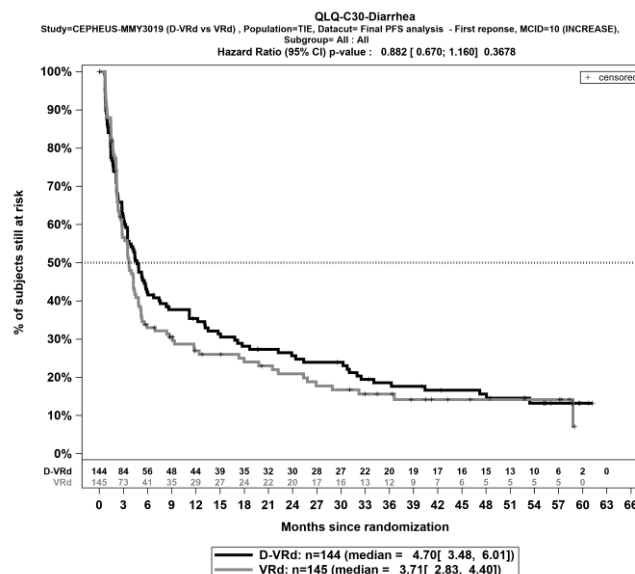


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

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 CEPHEUS 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-MY20 Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für die Erkrankung Multiples Myelom entwickeltes patientenberichtetes Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen und 2 Funktionsskalen abgeleitet werden. • Symptomskalen ○ Krankheitssymptome (6 Fragen) ○ Nebenwirkungen der Behandlung (10 Fragen) Die EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. • Funktionsskalen ○ Zukunftsperspektive (3 Fragen) ○ Körperbild (1 Frage) Die EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 20 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (38) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau. <i>EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen:</i> Die Veränderung in den <i>EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen</i> unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-MY20 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler): • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) • Zyklus 2-8 Tag 1 • Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression • 30 Tage nach Behandlungsende • Follow-up-Phase ○ zum Start einer nachfolgenden Therapie ○ 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.

Studie	Operationalisierung
	<i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Die Veränderungen werden durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID für die Responderanalysen wird ein Unterschied um 10 Punkte verwendet. Es wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung in den EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Eine Darstellung der Veränderung um einen Schwellenwert von 15% ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (10) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.4). Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt. <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan).

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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-MY20 Symptomskalen* für die Studie CEPHEUS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EORTC QLQ-MY20* 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 Studienteilnehmenden. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-65 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20* in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete Population Studienteilnehmende enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-MY20* aus der ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

CEPHEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ASZT-ungeeigneten Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	144		145		144		145	
					Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert			
					136 (94,4%)		135 (93,1%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	144	137 (95,1%)	145	136 (93,8%)	144	137 (95,1%)	145	136 (93,8%)
Zyklus 2 Tag 1	142	129 (90,8%)	138	130 (94,2%)	144	129 (89,6%)	145	130 (89,7%)
Zyklus 3 Tag 1	140	135 (96,4%)	136	128 (94,1%)	144	135 (93,8%)	143	128 (89,5%)
Zyklus 4 Tag 1	139	130 (93,5%)	132	127 (96,2%)	144	130 (90,3%)	142	127 (89,4%)
Zyklus 5 Tag 1	137	128 (93,4%)	129	121 (93,8%)	143	128 (89,5%)	142	121 (85,2%)
Zyklus 6 Tag 1	136	129 (94,9%)	128	125 (97,7%)	143	129 (90,2%)	141	125 (88,7%)
Zyklus 7 Tag 1	135	131 (97,0%)	122	117 (95,9%)	142	131 (92,3%)	140	117 (83,6%)
Zyklus 8 Tag 1	134	127 (94,8%)	121	115 (95,0%)	141	127 (90,1%)	138	115 (83,3%)
Zyklus 9 Tag 1	131	119 (90,8%)	120	112 (93,3%)	141	119 (84,4%)	138	112 (81,2%)
Zyklus 12 Tag 1	129	112 (86,8%)	113	100 (88,5%)	139	112 (80,6%)	134	100 (74,6%)
Zyklus 15 Tag 1	122	106 (86,9%)	108	89 (82,4%)	134	106 (79,1%)	133	89 (66,9%)
Zyklus 18 Tag 1	119	103 (86,6%)	102	84 (82,4%)	133	103 (77,4%)	128	84 (65,6%)
Zyklus 21 Tag 1	116	99 (85,3%)	98	81 (82,7%)	131	99 (75,6%)	127	81 (63,8%)

CEPHEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ASZT-ungeeigneten Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 24 Tag 1	112	100 (89,3%)	93	73 (78,5%)	130	100 (76,9%)	123	73 (59,3%)
Zyklus 27 Tag 1	105	95 (90,5%)	90	72 (80,0%)	127	95 (74,8%)	122	72 (59,0%)
Zyklus 30 Tag 1	104	93 (89,4%)	83	72 (86,7%)	125	93 (74,4%)	121	72 (59,5%)
Zyklus 33 Tag 1	100	84 (84,0%)	80	73 (91,3%)	125	84 (67,2%)	119	73 (61,3%)
Zyklus 36 Tag 1	99	88 (88,9%)	76	69 (90,8%)	120	88 (73,3%)	118	69 (58,5%)
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 ASZT-ungeeignete Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

In der Population unter Behandlung die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90 % (95,1 % im D-VRd-Arm, 93,8 % im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 bei oder oberhalb von 80 %. Im VRd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 oberhalb von 80 %.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ASZT-ungeeigneten Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmenden von der Anzahl der Studienteilnehmenden in der ASZT-ungeeigneten Population abgezogen wird. In der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmenden ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 % (95,1 % im D-VRd-Arm, 93,8 % im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 30 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 12 Tag 1 oberhalb von 70 %, um danach auf unterhalb von 70 % zu fallen.

Im D--VRd-Arm ist für 136 Studienteilnehmer (94,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 135 Studienteilnehmer (93,1 %) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 90 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument *EORTC QLQ-MY20* in den beiden Studienarmen (2. Datenschnitt: D-VRd: 52,6 Monate, VRd: 38,2 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-66 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-66: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Krankheits- symptome</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	121	29,43	23,999	127	30,46	25,410
Zyklus 2 Tag 1	129	23,94	20,487	130	22,86	20,660
Zyklus 3 Tag 1	133	20,68	19,042	127	18,47	16,275
Zyklus 4 Tag 1	130	21,03	17,650	127	19,18	16,996
Zyklus 5 Tag 1	127	22,47	17,679	121	19,26	18,592
Zyklus 6 Tag 1	128	18,98	15,776	125	18,31	15,116
Zyklus 7 Tag 1	130	21,02	17,249	115	16,75	15,676
Zyklus 8 Tag 1	126	18,78	13,919	115	18,60	16,700
Zyklus 9 Tag 1	119	18,86	16,560	112	17,11	14,308
Zyklus 12 Tag 1	112	20,09	16,646	100	19,28	16,553
Zyklus 15 Tag 1	104	21,18	17,606	89	20,41	18,037
Zyklus 18 Tag 1	103	20,12	15,483	84	21,20	16,287
Zyklus 21 Tag 1	99	19,64	17,065	81	22,70	18,555
Zyklus 24 Tag 1	99	21,32	17,274	73	19,33	18,194

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Krankheits- symptome</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 27 Tag 1	94	21,41	17,827	72	17,98	14,728
Zyklus 30 Tag 1	93	20,85	20,472	72	18,36	16,301
Zyklus 33 Tag 1	84	19,67	16,542	73	20,27	19,984
Zyklus 36 Tag 1	88	22,41	18,036	69	20,21	16,168

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-26 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* grafisch dargestellt.

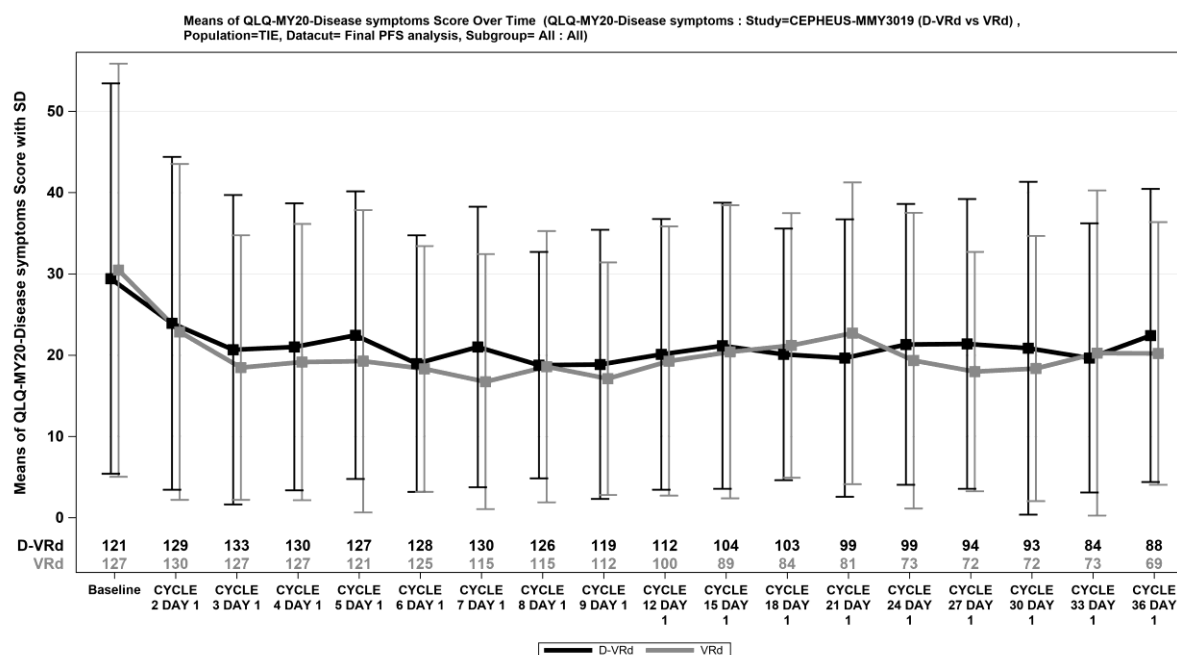


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-67 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	121	18,10	14,347	127	17,25	15,123
Zyklus 2 Tag 1	129	21,84	15,809	130	19,35	13,278
Zyklus 3 Tag 1	133	22,22	15,039	127	20,47	12,490
Zyklus 4 Tag 1	130	23,60	13,773	127	19,84	12,164
Zyklus 5 Tag 1	128	23,55	14,311	121	22,70	14,466
Zyklus 6 Tag 1	127	23,28	13,259	125	22,10	13,542
Zyklus 7 Tag 1	129	22,29	12,988	116	22,71	12,936
Zyklus 8 Tag 1	126	21,24	12,806	115	21,82	13,157
Zyklus 9 Tag 1	119	21,10	12,661	112	23,21	13,378
Zyklus 12 Tag 1	112	19,44	13,034	100	19,77	13,217
Zyklus 15 Tag 1	104	19,85	11,980	89	20,18	12,761
Zyklus 18 Tag 1	103	17,81	11,850	84	19,00	12,213
Zyklus 21 Tag 1	99	18,21	13,448	81	19,79	12,852
Zyklus 24 Tag 1	99	19,27	13,958	73	19,21	13,763
Zyklus 27 Tag 1	93	18,20	12,790	72	19,10	14,139
Zyklus 30 Tag 1	93	17,84	14,210	72	19,37	13,223
Zyklus 33 Tag 1	84	17,18	11,289	73	19,78	15,060
Zyklus 36 Tag 1	88	17,97	11,589	69	19,56	13,656
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-27 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* grafisch dargestellt.

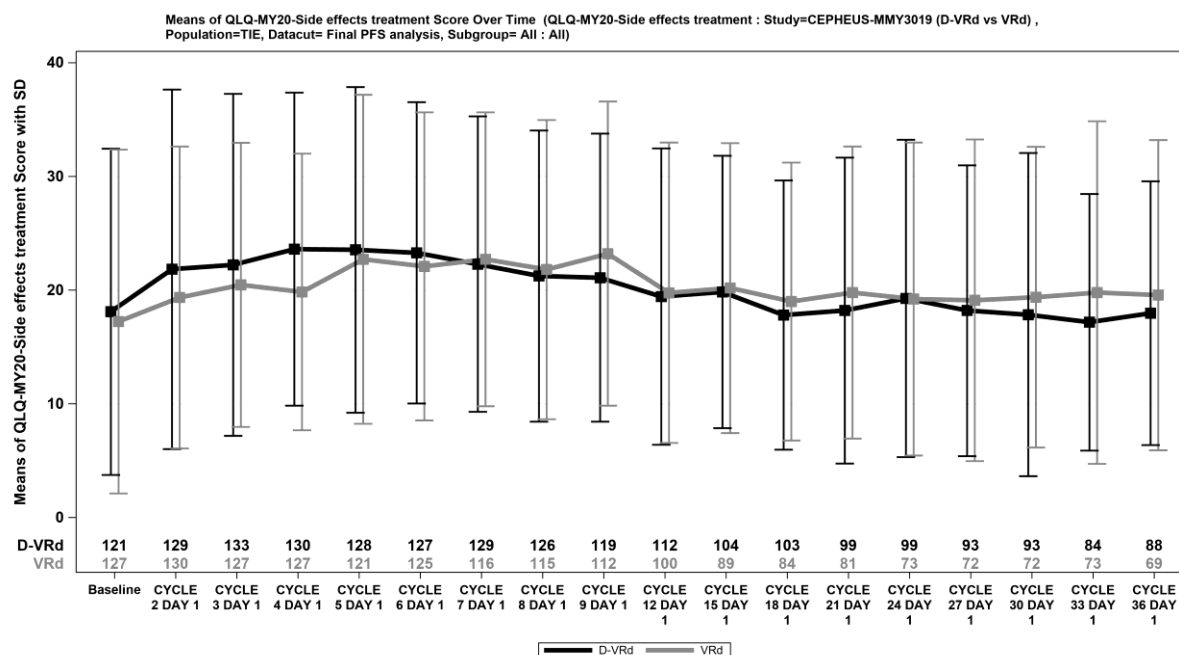


Abbildung 4-27: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – ResponderanalysenTabelle 4-68: Ergebnisse für *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	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 (07.05.2024)								
Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	71/144 (49,3%)	11,60 [4,57; 26,88]	74/145 (51,0%)	13,86 [7,49; 30,88]	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7588	0,96 [0,77; 1,22] p=0,7601	-1,80% [-13,30%; 9,70%] p=0,7598	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6188
Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	96/144 (66,7%)	2,40 [2,10; 3,48]	91/145 (62,8%)	2,86 [2,14; 4,21]	1,18 [0,73; 1,92] p=0,4937	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4968	3,80% [-7,20%; 14,80%] p=0,4959	1,19 [0,88; 1,59] p=0,2551

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; n: Anzahl gültiger Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 71 Ereignisse (49,3%) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (51,0%). 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 11,60 Monate im Behandlungsarm und 13,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,78; 1,52]; p=0,6188).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (66,7%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (62,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,40 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,88; 1,59]; p=0,2551).

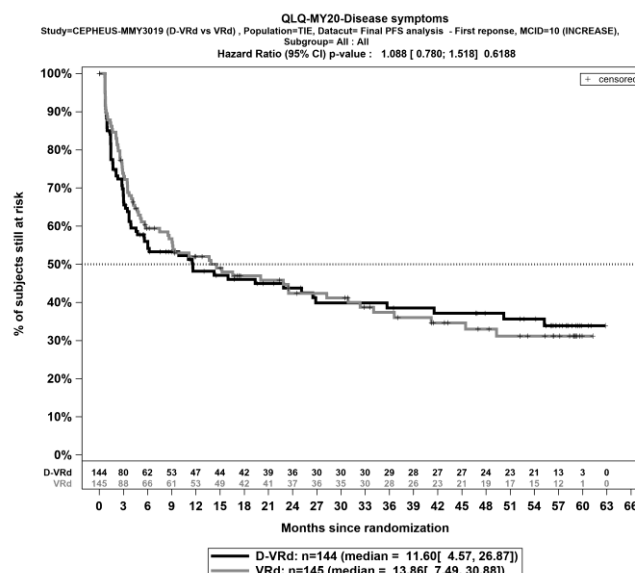


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

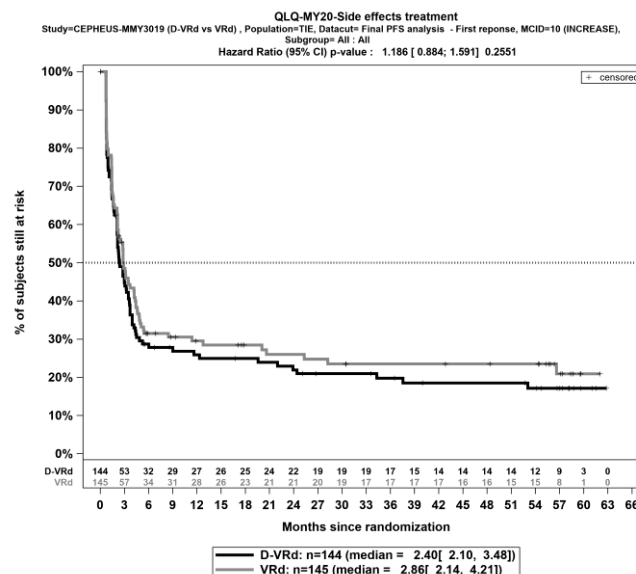


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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.

4.3.1.3.1.3 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 4-69: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> 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 (Version 3) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Symptomskalen: • 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 (37). 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 EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner 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 (38) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere

Studie	Operationalisierung
	(bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau. <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen:</i> Die Veränderung im <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> und in den <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</i> unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmenden sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler): • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) • Zyklus 2-8 Tag 1 • Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression • 30 Tage nach Behandlungsende • Follow-up-Phase ○ zum Start einer nachfolgenden Therapie ○ 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie Bei Studienteilnehmenden, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet. <i>Zensierungen</i> Studienteilnehmende ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Die Veränderungen werden durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Es werden nur Studienteilnehmende ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmende ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID für die Responderanalysen wird ein Unterschied um 10 Punkte verwendet. Es wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung im <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> und in den <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</i> um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Eine Darstellung der Veränderung um einen Schwellenwert von 15% ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (10) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.4).

Studie	Operationalisierung
	Studienteilnehmende, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmende mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt. <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan).	

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CEPHEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. 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. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie CEPHEUS 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 Studienteilnehmende. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30* in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete Population Studienteilnehmende enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-C30* aus der ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt.

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% (96,5% im D-VRd-Arm, 95,2% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 bei oder oberhalb von 80%. Im VRd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 oberhalb von 80%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ASZT-ungeeigneten Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmenden von der Anzahl der Studienteilnehmenden in der ASZT-ungeeigneten Population abgezogen wird. In der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmenden ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (96,5% im D-VRd-Arm, 95,2% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 30 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 12 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 138 Studienteilnehmende (95,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 137 Studienteilnehmende (94,5%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 90% der Studienteilnehmenden in die Analyse eingegangen.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument *EORTC QLQ-C30* in den beiden Studienarmen (2. Datenschnitt: D-VRd: 53,2 Monate, VRd: 38,2 Monate).

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-71 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	125	58,67	23,172	127	59,97	23,804
Zyklus 2 Tag 1	134	57,59	19,880	130	60,06	21,783
Zyklus 3 Tag 1	137	55,29	20,132	129	60,53	20,132
Zyklus 4 Tag 1	130	58,14	19,863	128	59,44	20,126
Zyklus 5 Tag 1	131	56,87	17,495	121	57,92	19,978
Zyklus 6 Tag 1	128	59,77	17,282	126	58,14	22,717
Zyklus 7 Tag 1	131	60,56	16,337	118	60,24	21,054
Zyklus 8 Tag 1	128	61,59	17,031	115	61,16	19,865
Zyklus 9 Tag 1	123	61,52	16,165	112	63,47	19,318
Zyklus 12 Tag 1	112	63,77	17,570	101	66,50	17,479
Zyklus 15 Tag 1	106	67,37	17,294	89	65,17	20,279
Zyklus 18 Tag 1	103	67,88	18,612	84	67,46	21,592
Zyklus 21 Tag 1	99	66,50	17,737	82	66,36	18,723
Zyklus 24 Tag 1	101	66,91	16,349	74	64,41	19,521
Zyklus 27 Tag 1	94	64,98	18,557	74	67,34	17,325
Zyklus 30 Tag 1	93	69,53	14,973	72	68,17	20,901
Zyklus 33 Tag 1	84	66,77	17,039	73	67,12	19,290
Zyklus 36 Tag 1	88	65,91	16,792	69	66,79	20,636

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-30 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* grafisch dargestellt.

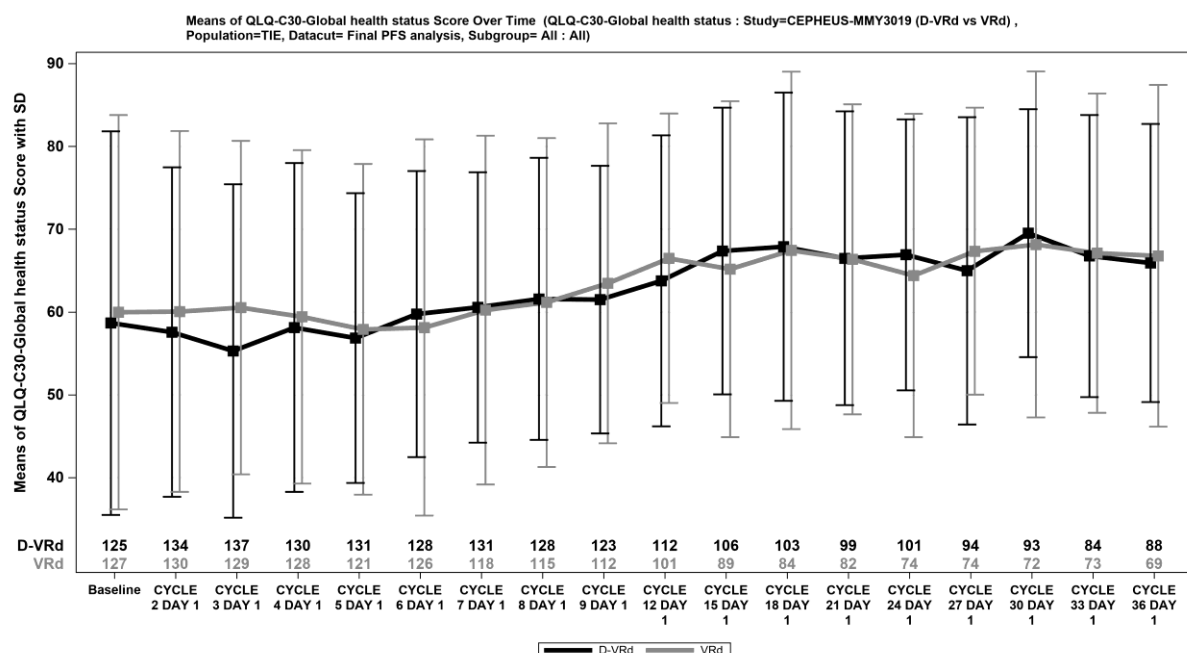


Abbildung 4-30: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-72 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	125	64,27	34,307	127	64,17	36,374
Zyklus 2 Tag 1	134	59,33	31,828	130	62,05	34,788

CEPHEUS						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 3 Tag 1	136	59,19	30,686	128	63,80	32,878
Zyklus 4 Tag 1	130	59,87	32,196	127	61,29	30,637
Zyklus 5 Tag 1	131	60,81	26,143	120	59,44	29,683
Zyklus 6 Tag 1	129	62,92	28,431	127	63,26	29,795
Zyklus 7 Tag 1	131	58,52	30,055	118	61,58	30,702
Zyklus 8 Tag 1	127	61,42	27,515	115	62,90	28,703
Zyklus 9 Tag 1	123	61,25	26,950	112	62,95	28,273
Zyklus 12 Tag 1	112	66,52	27,445	101	69,80	23,536
Zyklus 15 Tag 1	107	69,00	27,131	89	70,60	27,641
Zyklus 18 Tag 1	103	71,04	29,425	85	72,75	26,207
Zyklus 21 Tag 1	99	72,73	24,566	82	71,34	24,745
Zyklus 24 Tag 1	101	70,13	26,491	74	79,73	22,960
Zyklus 27 Tag 1	94	70,39	28,414	74	75,23	23,770
Zyklus 30 Tag 1	93	73,30	27,490	72	78,01	20,331
Zyklus 33 Tag 1	83	73,90	25,529	72	75,93	26,814
Zyklus 36 Tag 1	88	72,92	24,279	69	70,77	27,177
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-31 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* grafisch dargestellt.

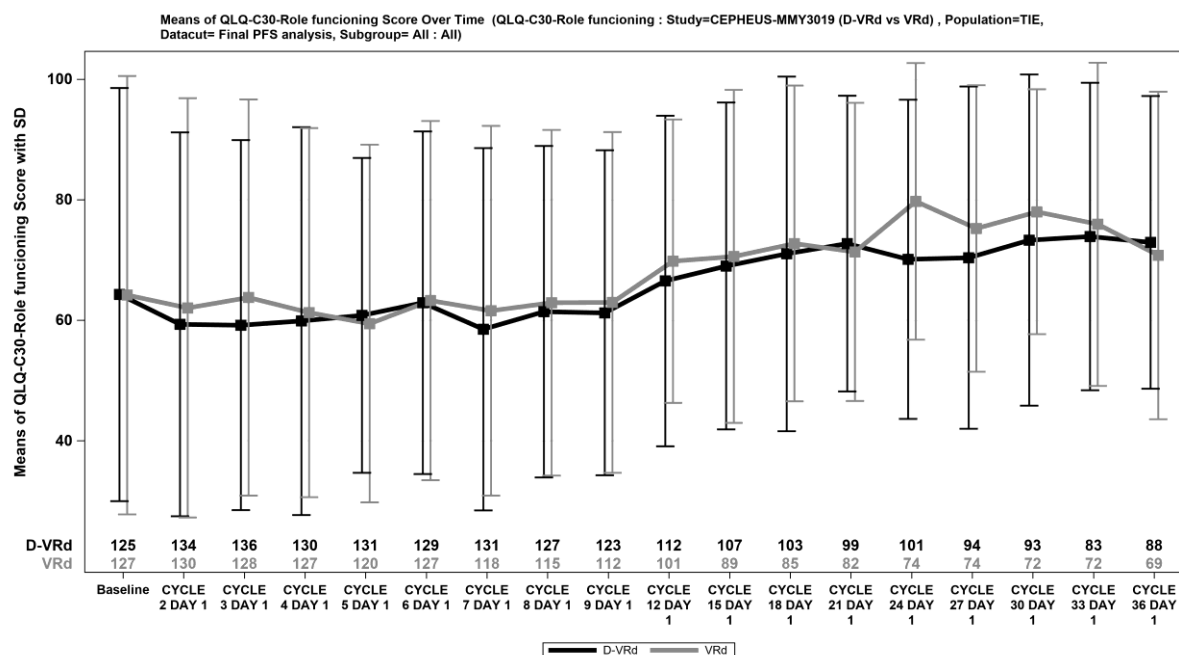


Abbildung 4-31: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-73 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* im Studienverlauf angegeben.

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

<i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i>	CEPHEUS					
	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	125	70,53	24,606	127	72,90	23,499
Zyklus 2 Tag 1	134	75,06	21,593	130	76,28	22,673
Zyklus 3 Tag 1	137	73,97	21,989	129	76,68	21,685
Zyklus 4 Tag 1	130	75,88	20,031	128	77,21	20,129
Zyklus 5 Tag 1	130	73,97	22,993	121	78,67	21,076
Zyklus 6 Tag 1	127	75,39	18,271	126	77,51	20,393
Zyklus 7 Tag 1	130	76,92	19,784	118	77,26	20,050
Zyklus 8 Tag 1	127	78,02	19,463	115	77,97	18,310
Zyklus 9 Tag 1	123	78,79	19,478	112	78,65	19,592
Zyklus 12 Tag 1	112	76,41	21,513	101	80,86	16,978
Zyklus 15 Tag 1	106	79,09	19,046	89	77,37	20,945
Zyklus 18 Tag 1	103	77,75	20,789	84	80,16	18,607

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 21 Tag 1	99	78,11	21,678	82	79,84	19,622
Zyklus 24 Tag 1	100	74,25	21,875	74	81,53	17,946
Zyklus 27 Tag 1	94	78,28	20,237	74	81,61	17,263
Zyklus 30 Tag 1	93	78,23	20,816	72	80,32	19,039
Zyklus 33 Tag 1	83	77,61	19,648	73	79,45	22,399
Zyklus 36 Tag 1	88	78,03	20,025	69	79,71	20,486

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-32 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* grafisch dargestellt.

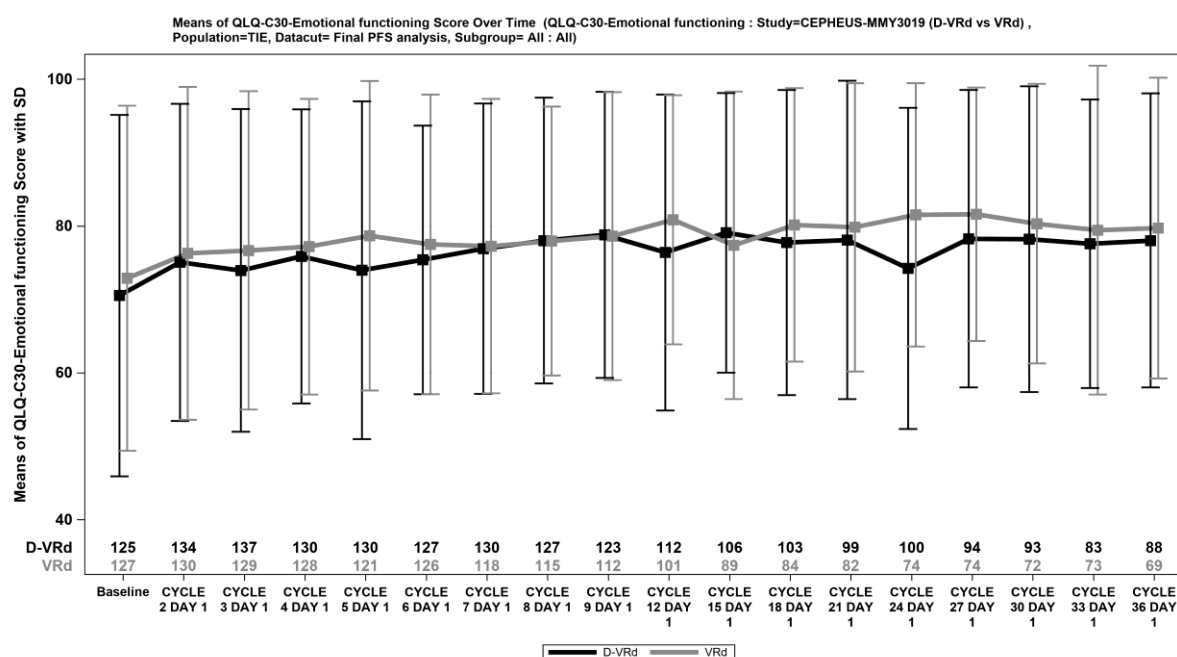


Abbildung 4-32: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-74 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	125	66,57	28,122	127	66,51	26,327
Zyklus 2 Tag 1	133	63,70	24,310	130	68,92	24,827
Zyklus 3 Tag 1	136	64,46	24,236	129	66,43	26,524
Zyklus 4 Tag 1	129	63,46	23,394	128	67,59	24,129
Zyklus 5 Tag 1	131	65,80	22,117	121	64,66	23,627
Zyklus 6 Tag 1	128	67,14	22,529	127	66,61	22,514
Zyklus 7 Tag 1	131	66,60	21,698	118	66,36	23,550
Zyklus 8 Tag 1	128	68,31	22,389	115	69,58	21,828
Zyklus 9 Tag 1	122	68,25	22,186	112	69,48	20,964
Zyklus 12 Tag 1	112	71,43	20,938	101	74,79	17,476
Zyklus 15 Tag 1	107	71,11	20,581	89	72,34	21,691
Zyklus 18 Tag 1	103	71,38	21,910	85	75,49	19,167
Zyklus 21 Tag 1	99	72,46	21,877	82	76,61	19,508
Zyklus 24 Tag 1	100	71,60	21,307	74	75,68	20,240
Zyklus 27 Tag 1	94	73,05	22,905	75	78,84	17,480
Zyklus 30 Tag 1	92	73,07	21,027	72	75,93	18,165
Zyklus 33 Tag 1	83	73,82	19,611	73	72,79	23,300
Zyklus 36 Tag 1	88	70,53	21,696	69	73,33	21,236
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-33 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* grafisch dargestellt.

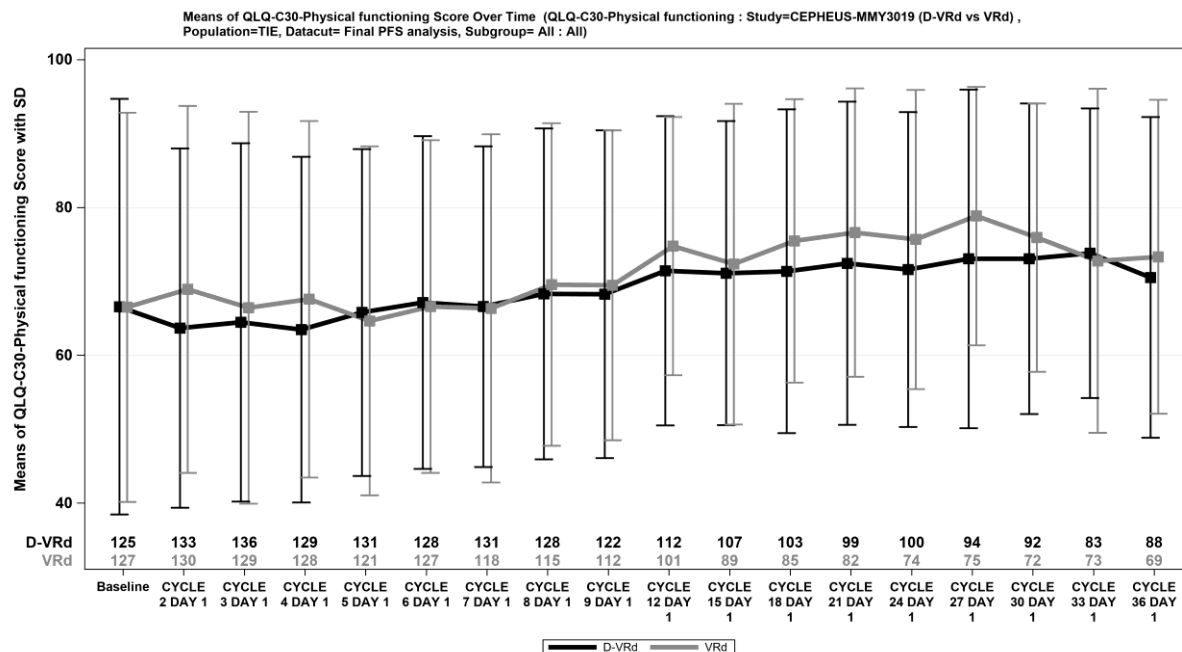


Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-75 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* im Studienverlauf angegeben.

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

<i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i>	CEPHEUS					
	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	125	82,40	22,331	127	83,86	20,567
Zyklus 2 Tag 1	134	79,35	23,850	130	82,31	21,240
Zyklus 3 Tag 1	137	81,27	22,089	129	82,69	19,365
Zyklus 4 Tag 1	130	80,64	21,647	128	81,90	21,332
Zyklus 5 Tag 1	130	79,49	21,520	121	81,82	19,003
Zyklus 6 Tag 1	127	79,92	20,178	126	81,61	20,745
Zyklus 7 Tag 1	130	80,26	21,445	118	79,94	20,737
Zyklus 8 Tag 1	127	80,97	22,294	115	78,84	22,001
Zyklus 9 Tag 1	123	82,52	18,708	112	80,51	22,693
Zyklus 12 Tag 1	112	82,74	18,841	101	80,69	18,669
Zyklus 15 Tag 1	106	80,82	16,871	89	77,15	22,805
Zyklus 18 Tag 1	103	82,04	18,181	84	78,37	20,983

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 21 Tag 1	99	79,63	21,103	82	76,62	23,257
Zyklus 24 Tag 1	101	78,55	20,047	74	76,35	22,242
Zyklus 27 Tag 1	94	80,67	19,446	74	78,38	21,141
Zyklus 30 Tag 1	93	79,75	21,959	72	75,69	23,560
Zyklus 33 Tag 1	83	81,12	19,438	73	77,85	22,746
Zyklus 36 Tag 1	88	78,79	22,564	69	76,33	25,947

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-34 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* grafisch dargestellt.

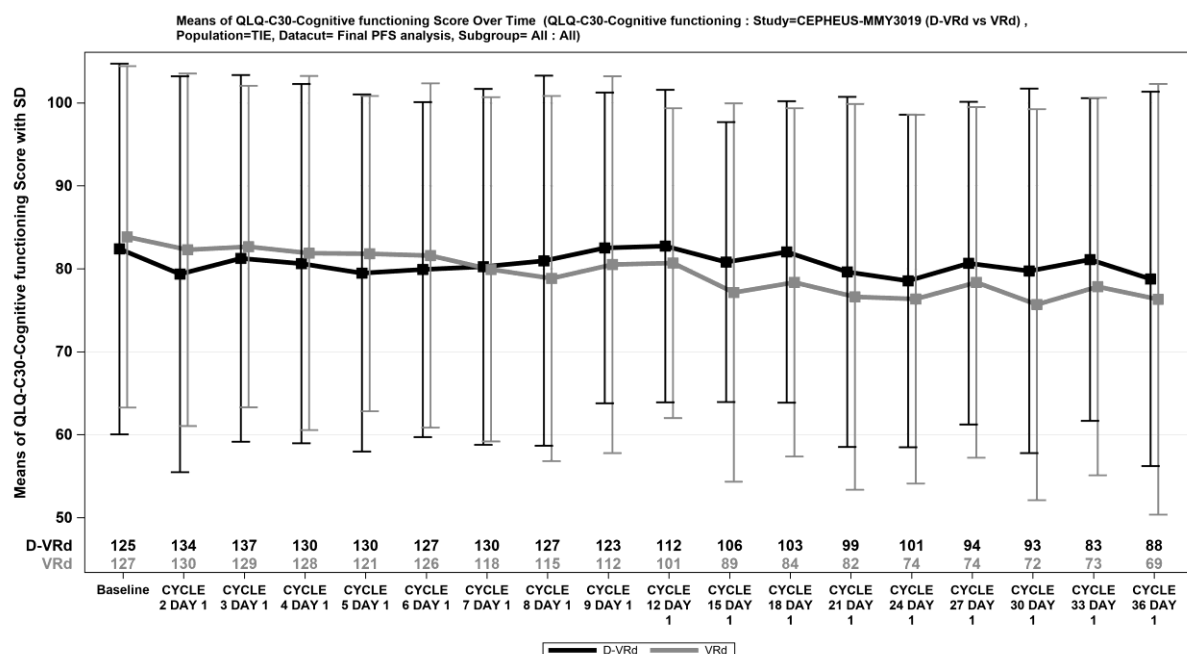


Abbildung 4-34: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-76 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* im Studienverlauf angegeben.

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

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	125	71,07	30,830	127	73,23	29,484
Zyklus 2 Tag 1	134	67,16	27,568	130	73,59	26,477
Zyklus 3 Tag 1	137	67,76	29,856	129	73,77	26,743
Zyklus 4 Tag 1	129	70,28	27,478	128	71,62	26,650
Zyklus 5 Tag 1	130	65,51	26,993	121	69,15	26,759
Zyklus 6 Tag 1	128	72,27	23,781	126	72,49	26,274
Zyklus 7 Tag 1	130	68,08	26,088	118	69,92	25,343
Zyklus 8 Tag 1	128	70,44	25,549	115	68,55	24,360
Zyklus 9 Tag 1	123	72,76	24,449	112	74,70	25,799
Zyklus 12 Tag 1	112	73,96	25,388	101	76,24	22,029
Zyklus 15 Tag 1	106	76,73	21,783	89	77,34	23,737
Zyklus 18 Tag 1	102	74,35	25,115	84	77,58	24,200
Zyklus 21 Tag 1	98	77,72	24,749	82	79,68	22,684
Zyklus 24 Tag 1	101	76,40	23,602	74	83,11	21,982
Zyklus 27 Tag 1	94	79,61	21,329	74	81,08	21,426
Zyklus 30 Tag 1	92	79,71	21,797	72	82,18	18,833
Zyklus 33 Tag 1	83	79,72	20,503	73	77,63	24,567
Zyklus 36 Tag 1	88	77,46	22,608	69	76,09	25,642
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-35 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* grafisch dargestellt.

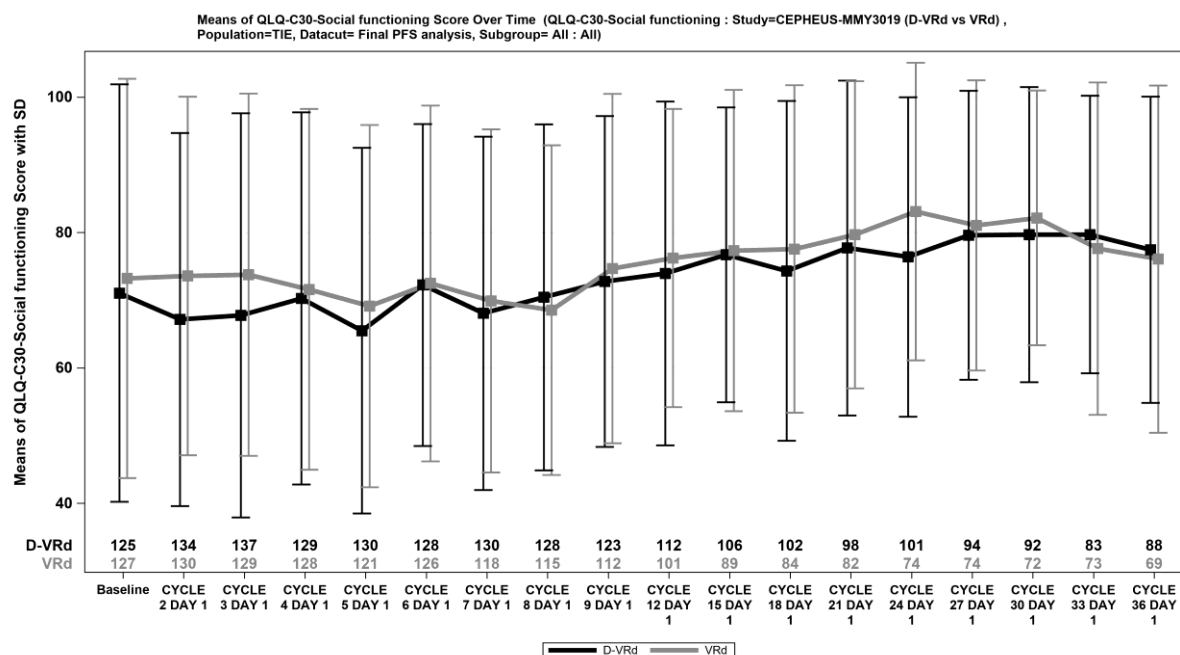


Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-77: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	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 (07.05.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	86/144 (59,7%)	2,10 [1,61; 3,22]	82/145 (56,6%)	2,83 [2,20; 4,37]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5848	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5854	3,20% [-8,20%; 14,50%] p=0,5846	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2757
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	89/144 (61,8%)	2,14 [1,54; 3,12]	91/145 (62,8%)	2,76 [2,14; 3,58]	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8617	0,98 [0,82; 1,18] p=0,8643	-1,00% [-12,40%; 10,40%] p=0,8642	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7883
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	74/144 (51,4%)	9,30 [3,25; 23,26]	82/145 (56,6%)	5,32 [3,52; 12,45]	0,80 [0,50; 1,29] p=0,3617	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3647	-5,30% [-16,60%; 6,10%] p=0,3623	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4661
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	89/144 (61,8%)	3,02 [1,68; 4,30]	92/145 (63,4%)	3,48 [2,79; 4,50]	0,94 [0,58; 1,49] p=0,7766	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7788	-1,60% [-13,00%; 9,70%] p=0,7785	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5263
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	103/144 (71,5%)	2,60 [1,84; 3,52]	102/145 (70,3%)	3,45 [2,33; 4,89]	1,06 [0,64; 1,75] p=0,8306	1,02 [0,88; 1,18] p=0,8307	1,20% [-9,40%; 11,70%] p=0,8307	1,18 [0,89; 1,56] p=0,2597
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte								
CEPHEUS	92/144 (63,9%)	2,79 [1,48; 3,25]	94/145 (64,8%)	2,55 [1,77; 3,15]	0,96 [0,59; 1,54] p=0,8560	0,98 [0,83; 1,17] p=0,8575	-1,00% [-12,20%; 10,10%] p=0,8572	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8889

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

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 86 Ereignisse (59,7%) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (56,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,10 Monate im Behandlungsarm und 2,83 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,87; 1,63]; p=0,2757).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (61,8%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (62,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,14 Monate im Behandlungsarm und 2,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,77; 1,41]; p=0,7883).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 74 Ereignisse (51,4%) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (56,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,30 Monate im Behandlungsarm und 5,32 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,64; 1,23]; p=0,4661).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (61,8%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (63,4%). 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 3,02 Monate im Behandlungsarm und 3,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,82; 1,49]; p=0,5263).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 103 Ereignisse (71,5%) und im Kontrollarm 102 Ereignisse (70,3%). 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 2,60 Monate im Behandlungsarm und 3,45 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,89; 1,56]; p=0,2597).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (63,9%) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (64,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die

mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate im Behandlungsarm und 2,55 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,73; 1,32]; p=0,8889).

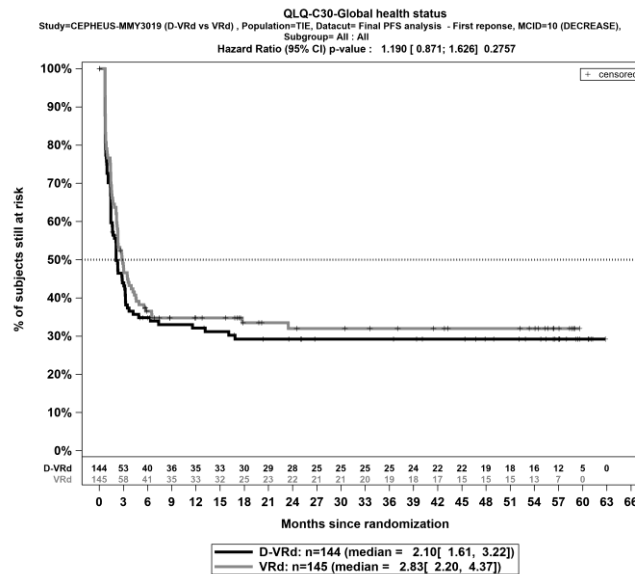


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

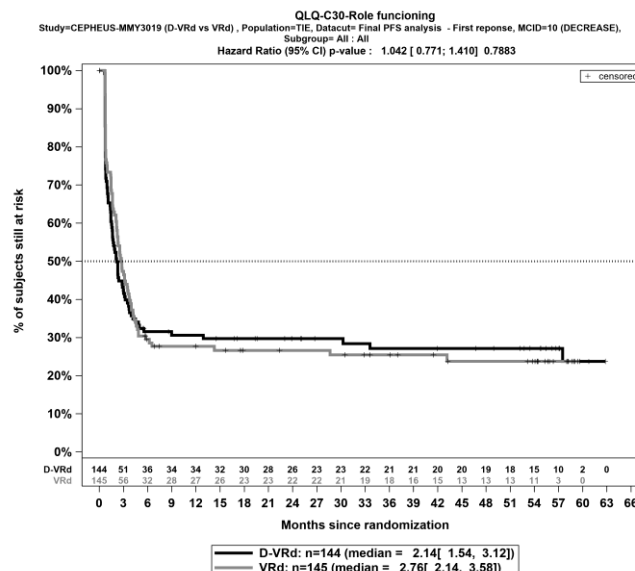


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

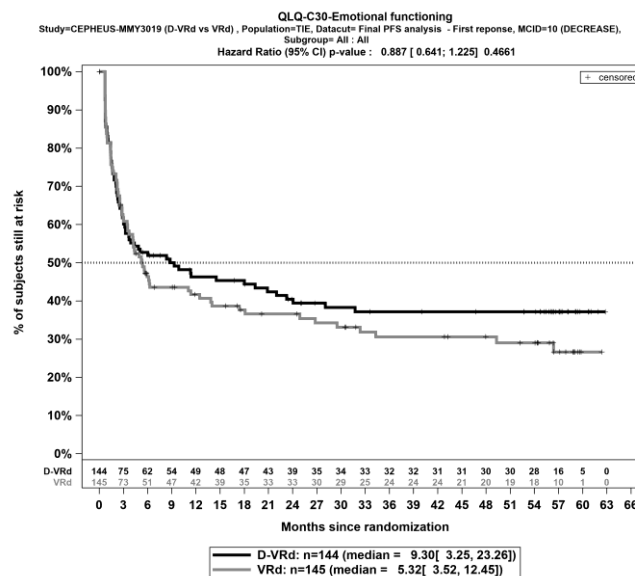


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

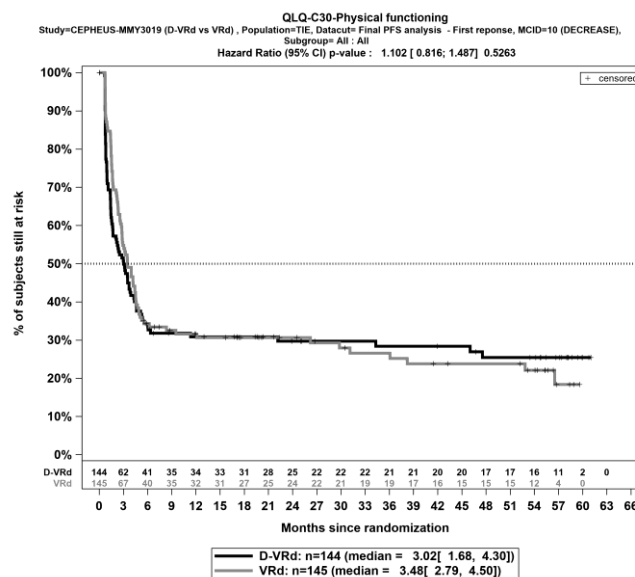


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

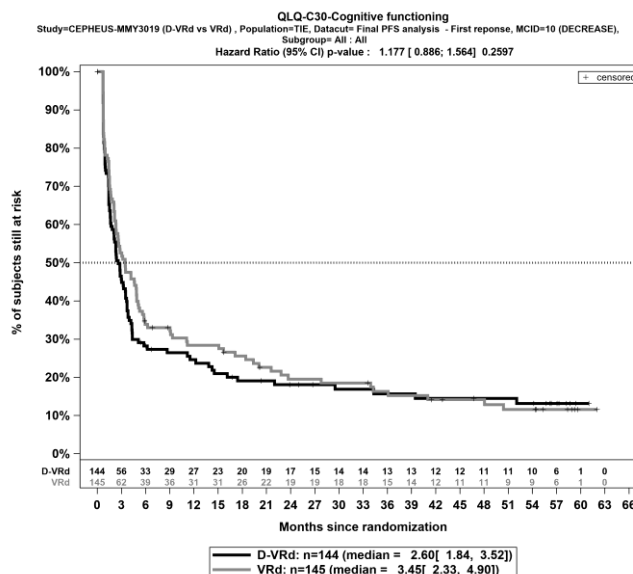


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

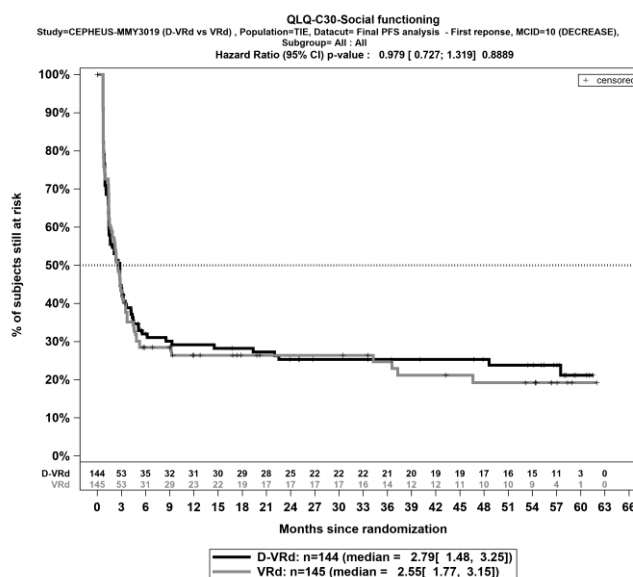


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

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 CEPHEUS 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.

4.3.1.3.1.3.2 EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für die Erkrankung Multiples Myelom entwickeltes patientenberichtetes Instrument, das in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet wird. Das Instrument EORTC QLQ-MY20 umfasst 20 Einzelfragen, aus denen 2 Symptomskalen 2 Funktionsskalen abgeleitet werden. • Symptomskalen ○ Krankheitssymptome (6 Fragen) ○ Nebenwirkungen der Behandlung (10 Fragen) Die EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. • Funktionsskalen ○ Zukunftsperspektive (3 Fragen) ○ Körperbild (1 Frage) Die EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 20 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (38) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau. <i>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen:</i> Die Veränderung in den <i>EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen</i> unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. <i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EORTC QLQ-MY20 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler): • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) • Zyklus 2-8 Tag 1 • Zyklus 9+: alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression • 30 Tage nach Behandlungsende • Follow-up-Phase ○ zum Start einer nachfolgenden Therapie ○ 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.

Studie	Operationalisierung
	<i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeigneten Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> Die Veränderungen werden durch die Zeit bis zur Veränderung sowie durch Responderanalysen dargestellt. Für die Responderanalysen werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das HR berechnet. Zusätzlich werden stratifizierte Analysen für die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Es werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als MCID für die Responderanalysen wird ein Unterschied um 10 Punkte verwendet. Es wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verschlechterung in den <i>EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen</i> um eine MCID ≥10 Punkte berichtet. Eine Darstellung der Veränderung um einen Schwellenwert von 15% ist gemäß den Angaben auf der Website des G-BA (10) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.4). Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet. Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt. <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan).

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* für die Studie CEPHEUS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 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 Studienteilnehmenden. Diese Werte sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte der Studie CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-65 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20* in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EORTC QLQ-MY20* aus der ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-65 dargestellt.

In der Population unter Behandlung die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90% (95,1% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 bei oder oberhalb von 80%. Im VRd-Arm ist die Rücklaufquote bis zum Zyklus 36 Tag 1 oberhalb von 80%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ASZT-ungeeigneten Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmenden von der Anzahl der Studienteilnehmenden in der ASZT-ungeeigneten Population abgezogen wird. In der ASZT-ungeeigneten Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmenden ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (95,1% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 30 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 12 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 136 Studienteilnehmende (94,4%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 135 Studienteilnehmende (93,1%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von deutlich über 90% der Studienteilnehmenden in die Analyse eingegangen.

Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument *EORTC QLQ-MY20* in den beiden Studienarmen (2. Datenschnitt: D-VRd: 52,6 Monate, VRd: 38,2 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-80 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	121	56,66	30,375	126	55,47	29,127
Zyklus 2 Tag 1	129	64,30	26,777	129	65,63	23,092
Zyklus 3 Tag 1	134	65,80	24,816	127	65,09	26,881
Zyklus 4 Tag 1	129	66,24	24,391	127	67,50	25,498
Zyklus 5 Tag 1	128	66,45	22,937	120	67,78	24,420
Zyklus 6 Tag 1	129	69,60	22,546	125	70,31	25,115
Zyklus 7 Tag 1	130	70,00	25,043	116	69,16	22,893
Zyklus 8 Tag 1	126	69,84	22,260	114	70,86	23,990
Zyklus 9 Tag 1	119	70,40	22,376	112	70,83	23,869
Zyklus 12 Tag 1	112	70,93	23,021	100	73,22	20,230
Zyklus 15 Tag 1	106	70,13	24,264	88	70,58	24,933
Zyklus 18 Tag 1	102	70,70	21,139	84	71,69	23,612
Zyklus 21 Tag 1	99	70,48	23,712	81	71,33	25,207
Zyklus 24 Tag 1	99	70,03	21,323	72	71,76	25,154
Zyklus 27 Tag 1	94	70,80	22,400	72	73,61	22,256
Zyklus 30 Tag 1	93	70,97	23,572	72	75,15	19,779
Zyklus 33 Tag 1	83	74,83	19,485	72	73,30	22,584
Zyklus 36 Tag 1	86	72,48	23,414	69	72,14	23,771
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

In der Abbildung 4-42 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* grafisch dargestellt.

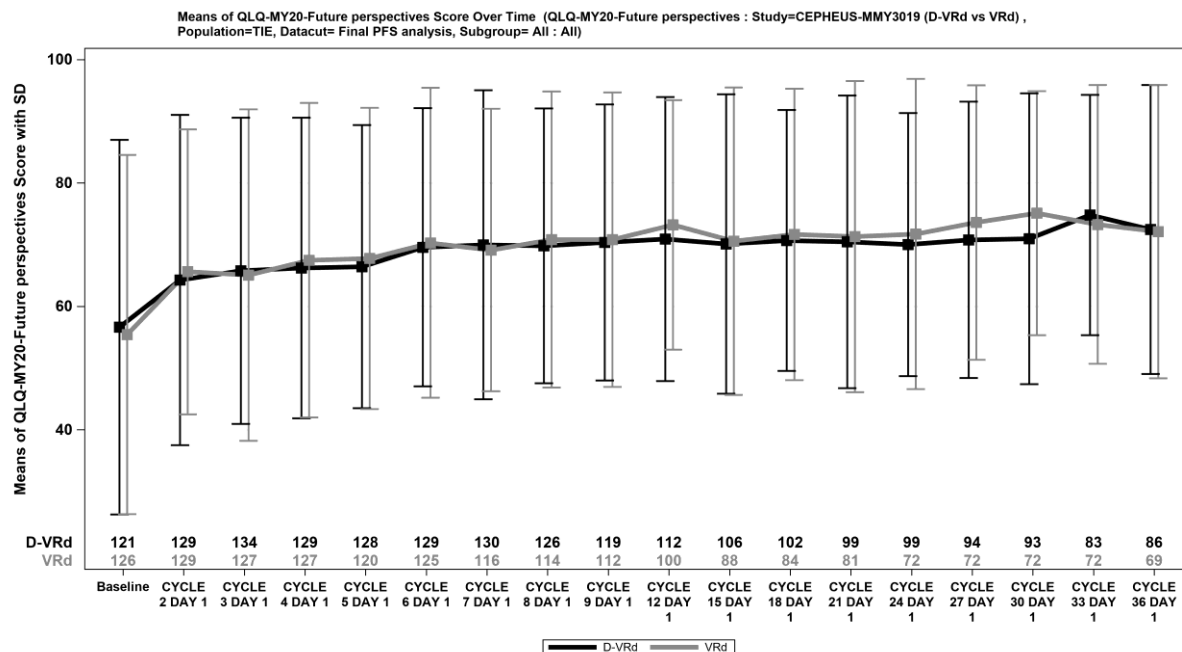


Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-81 sind die erhaltenen Werte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	121	80,99	28,812	126	78,84	30,581
Zyklus 2 Tag 1	129	81,65	28,248	129	81,65	27,310
Zyklus 3 Tag 1	134	81,59	27,288	127	80,32	27,331
Zyklus 4 Tag 1	128	81,25	24,659	127	80,84	27,060
Zyklus 5 Tag 1	127	78,74	29,597	120	82,22	23,643
Zyklus 6 Tag 1	128	82,55	24,735	125	79,73	26,739
Zyklus 7 Tag 1	130	83,59	23,569	117	76,35	30,025
Zyklus 8 Tag 1	125	83,20	23,041	114	80,99	25,463
Zyklus 9 Tag 1	119	81,23	25,169	112	78,87	28,297
Zyklus 12 Tag 1	112	80,36	24,324	100	82,33	24,825
Zyklus 15 Tag 1	106	81,76	23,963	88	78,41	28,157
Zyklus 18 Tag 1	101	84,82	20,830	83	81,53	28,156

CEPHEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 21 Tag 1	99	83,84	22,519	80	80,83	25,861
Zyklus 24 Tag 1	99	82,49	23,007	72	78,24	31,726
Zyklus 27 Tag 1	94	84,04	21,155	72	84,26	23,717
Zyklus 30 Tag 1	93	84,59	23,855	72	81,94	26,203
Zyklus 33 Tag 1	83	86,35	19,503	73	81,28	28,860
Zyklus 36 Tag 1	86	84,11	22,127	68	80,88	25,958

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

In der Abbildung 4-43 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* grafisch dargestellt.

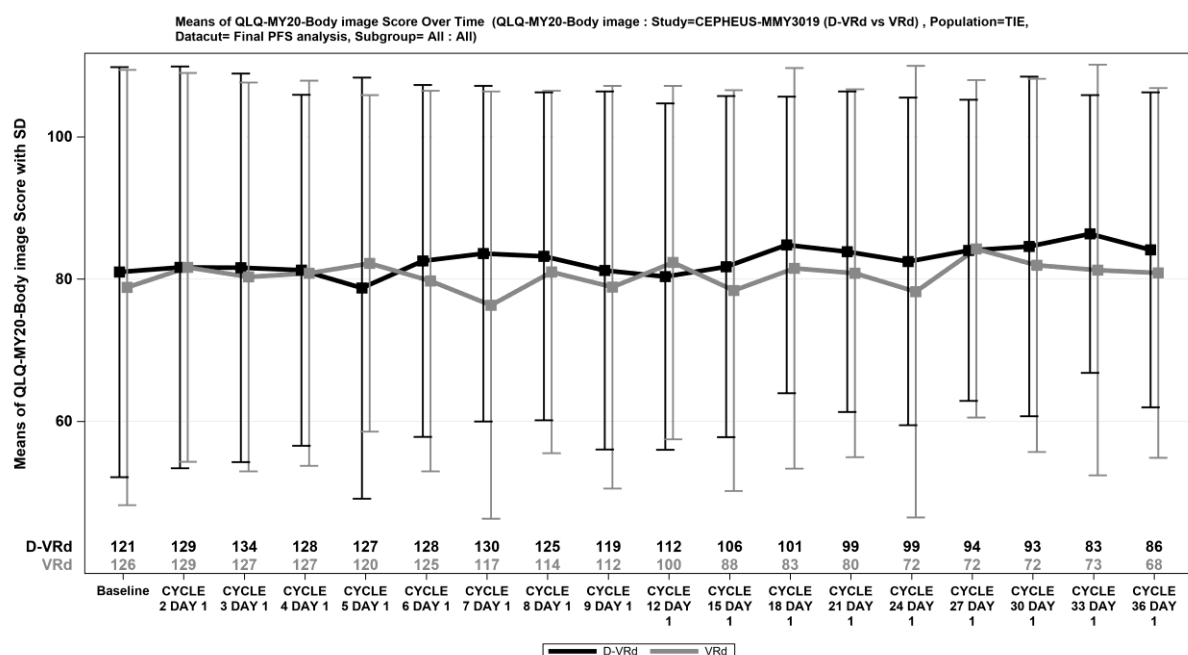


Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – ResponderanalysenTabelle 4-82: Ergebnisse für *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CEPHEUS

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI ^b]	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 (07.05.2024)								
Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte								
CEPHEUS	68/144 (47,2%)	8,38 [2,83; 54,41]	72/145 (49,7%)	13,67 [4,17; 36,11]	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6774	0,95 [0,75; 1,21] p=0,6801	-2,50% [-14,10%; 9,20%] p=0,6795	1,03 [0,74; 1,45] p=0,8439
Körperbild – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte								
CEPHEUS	78/144 (54,2%)	8,77 [3,48; 16,56]	66/145 (45,5%)	11,56 [4,24; 50,53]	1,41 [0,89; 2,22] p=0,1444	1,19 [0,94; 1,50] p=0,1481	8,60% [-3,00%; 20,20%] p=0,1446	1,29 [0,93; 1,80] p=0,1330

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (47,2%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (49,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,38 Monate im Behandlungsarm und 13,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,74; 1,45]; p=0,8439).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Körperbild – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (54,2%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (45,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,77 Monate im Behandlungsarm und 11,56 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,93; 1,80]; p=0,1330).

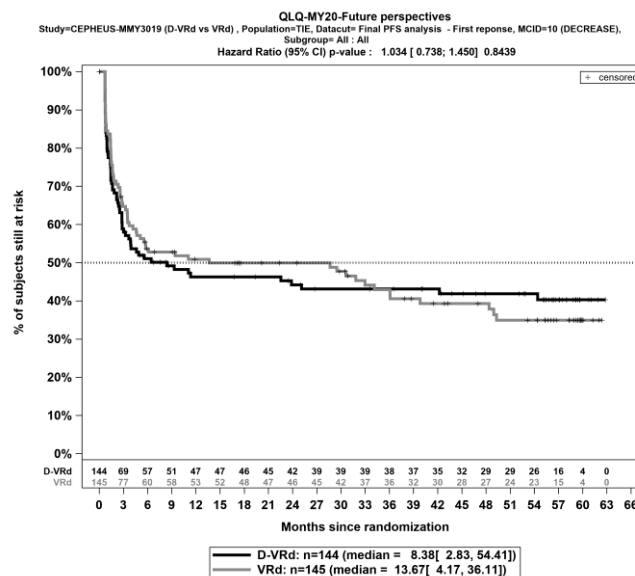


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

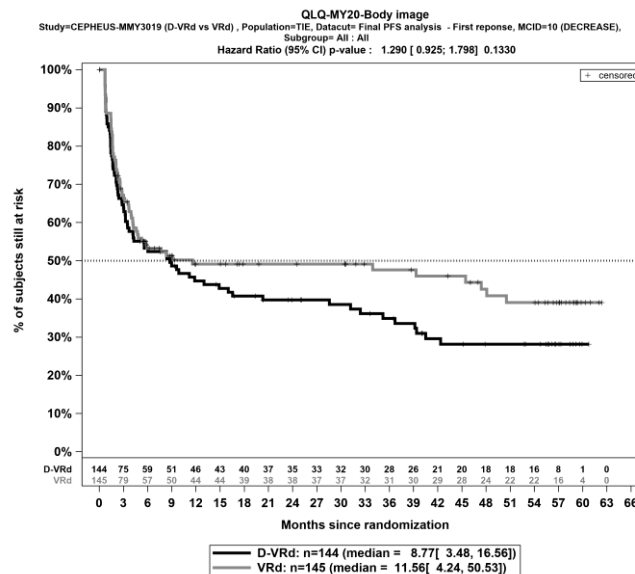


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Körperbild – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, ASZT-ungeeignete Population, Studie CEPHEUS, 2. Datenschnitt

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CEPHEUS	<i>Operationalisierung</i> Die Unerwünschten Ereignisse (UE) werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) dokumentiert. Diese sind definiert als UE: - das nach Beginn der Studienbehandlung auftritt, bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder dem Tag vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt - das nach Beginn der Studienbehandlung zwar nicht unter der Behandlung auftritt, jedoch vom Studienarzt als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend betrachtet wird. Das Auftreten von UE umfasst das Auftreten eines neuen UE und die Verschlechterung eines bereits zu Studienbeginn bestehenden Zustands. Wenn das Ereignis am Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation auftritt und entweder der Zeitpunkt des Ereignisses oder der Zeitpunkt der Verabreichung fehlt, wird davon ausgegangen, dass es sich um ein unter Behandlung auftretendes Ereignis handelt. Wenn das Datum des Ereignisses teilweise oder vollständig fehlt, wird das Ereignis als unter Behandlung eingestuft, es sei denn, es ist bekannt, dass das Ereignis vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten ist (basierend auf dem Datum des Beginns oder dem Datum des Abklingens des Ereignisses). Die Codierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des eCRF gemäß dem MedDRA in der bei Studiendurchführung aktuellen Version (hier: 23.0) nach SOC und PT. Die unerwünschten Ereignisse werden in standardisierter medizinischer Terminologie erfasst und gemäß den NCI-CTCAE in der aktuellen Version (hier: 5.0) eingestuft. 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. Im vorliegenden Dossier werden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet: - Gesamt UE (unabhängig vom Schweregrad) (nur ergänzend dargestellt) - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Schwerwiegende UE - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und der zugehörigen Bevorzugten Begriffe (Preferred Term, PT) gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: - Gesamt UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Studie	Operationalisierung
	• <i>Schwerwiegende UE</i>, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ohne Schwellenwert • <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> ohne Schwellenwert Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 23.0 übersetzt. Des Weiteren werden die folgenden präspezifizierten UE von besonderem Interesse differenziert nach den genannten Kategorien berichtet: • sARR und IRR assoziiert mit Daratumumab (als Aggregation relevanter SOC sowie der jeweils korrespondierenden PT) (nur für den D-VRd-Arm) (im CRF als bezogen auf Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason gekennzeichnet) • ISR assoziiert mit Daratumumab (als Aggregation relevanter SOC) (nur für den D-VRd-Arm) (im CRF als bezogen auf Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason gekennzeichnet) • Zytopenie • Neutropenie • Anämie • Thrombozytopenie • Lymphopenie • SMQ Blutungen (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) • SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen • PT-Aggregation Virusinfektion • PT-Aggregation COVID-19 • PT Hepatitis B-Reaktivierung • SMQ Opportunistische Infektionen • Tumorlyse-Syndrom (TLS) • PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung • HLT Periphere Neuropathie NEC (hier zusätzlich <i>Schwere UE</i> (CTCAE-Grad ≥ 2) • Neue maligne Erkrankungen (ohne Angabe eines Schweregrades und unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) <i>Zensierungen</i> Alle gemeldeten behandlungsbedingten UE werden bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder dem Tag vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, in der Analyse berücksichtigt. <i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ASZT-ungeeignete Safety-Population. Die in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschriebene ASZT-Eignung gemäß EMA-Definition wird ergänzend als Subgruppe dargestellt. <i>Auswertungen</i> 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. Die Stratifizierungsfaktoren entsprechen den zur

Studie	Operationalisierung
	Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre).
	<i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (07.05.2024) dargestellt.
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; eCRF: Elektronischer Erhebungsbogen (Case Report Form); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; IRR: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions); ISR: Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction); ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events); TLS: Tumorlyse-Syndrom; UE: Unerwünschte Ereignisse.	

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

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CEPHEUS						
Gesamt UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt sowohl für den Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente als auch für den Abbruch aller Therapiekomponenten. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention To Treat; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, 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 ASZT-ungeeigneten Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Safety-Population beträgt für die Studie CEPHEUS für den D-VRd-Arm 0,0% ((144-144)/144), für den VRd-Arm 2,1% ((145-142)/145). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5%. 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 *Gesamte 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.

Die medianen Beobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 Monate).

Tabelle 4-85: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer der Studienphase Endpunktkategorie	CEPHEUS	
	D-VRd Median [Monate]	VRd Median [Monate]
ASZT-ungeeignete Population	N=144	N=145
ASZT-ungeeignete Safety-Population	N=144	N=142
Behandlungsdauer ^a	55,34	34,0
Beobachtungsdauer ^a Verträglichkeit	56,30	34,96
a: zum 2. Datenschnitt (07.05.2024) Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).		

Zum 2. Datenschnitt weisen alle Studienteilnehmende *Gesamt UE* auf. Zudem liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von *Gesamt UE* mit 0,13 Monaten im D-VRd-Arm bzw. mit 0,23 Monaten im VRd-Arm unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 35,00 Monate). Damit kann eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Gesamt UE* als unwahrscheinlich angesehen werden.

Zum 2. Datenschnitt weisen im D-VRd-Arm 93,1% und im VRd-Arm 88,7% der Studienteilnehmer *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* auf. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit 0,87 Monaten (D-VRd-Arm) bzw. 1,48 Monaten (VRd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 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-VRd-Arm: 72,2%, VRd-Arm: 69,7%). Die mediane Zeit ist bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit 12,32 Monaten (D-VRd-Arm) bzw. 8,31 Monaten (VRd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt:

D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CEPHEUS für die Endpunkte *Gesamt unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

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

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtraten der *Unerwünschten Ereignisse* für den 2. Datenschnitt der Studie CEPHEUS dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1). Darauf folgend 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).

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCTTabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	144/144 (100,0%)	0,13 [0,13; 0,26]	142/142 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,92; 1,57] p=0,1771
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
CEPHEUS	134/144 (93,1%)	0,87 [0,72; 1,58]	126/142 (88,7%)	1,48 [0,95; 2,10]	1,70 [0,74; 3,91] p=0,2078	1,05 [0,97; 1,13] p=0,2085	4,30% [-2,30%; 10,90%] p=0,2055	1,05 [0,82; 1,36] p=0,6858
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	104/144 (72,2%)	12,32 [5,49; 22,14]	99/142 (69,7%)	8,31 [4,04; 16,59]	1,12 [0,68; 1,85] p=0,6446	1,04 [0,89; 1,21] p=0,6515	2,50% [-8,30%; 13,30%] p=0,6511	0,93 [0,70; 1,23] p=0,6004
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	63/144 (43,8%)	NA [44,29; NA]	68/142 (47,9%)	44,19 [26,48; NA]	0,84 [0,53; 1,35] p=0,4773	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4765	-4,20% [-15,60%; 7,30%] p=0,4758	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1146
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	27/142 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,17; 0,74] p=0,0048	0,40 [0,21; 0,78] p=0,0069	-11,40% [-19,20%; -3,60%] p=0,0041	0,33 [0,16; 0,66] p=0,0018

Studie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: unerwünschte Ereignisse vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (100,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,13 Monate im Behandlungsarm und 0,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,92; 1,57]; p=0).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 134 Ereignisse (93,1%) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (88,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,87 Monate im Behandlungsarm und 1,48 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,82; 1,36]; p=0,6858).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (72,2%) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (69,7%). 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 12,32 Monate im Behandlungsarm und 8,31 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,70; 1,23]; p=0,6004).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (43,8%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (47,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 44,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,54; 1,07]; p=0,1146).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (7,6%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (19,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,35 [0,17; 0,74]; p=0,0048), das Relative Risiko (RR=0,40 [0,21; 0,78]; p=0,0069) und die Risikodifferenz (RD=-11,40% [-19,20%; -3,60%]; p=0,0041) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,33 [0,16; 0,66]; p=0,0018).

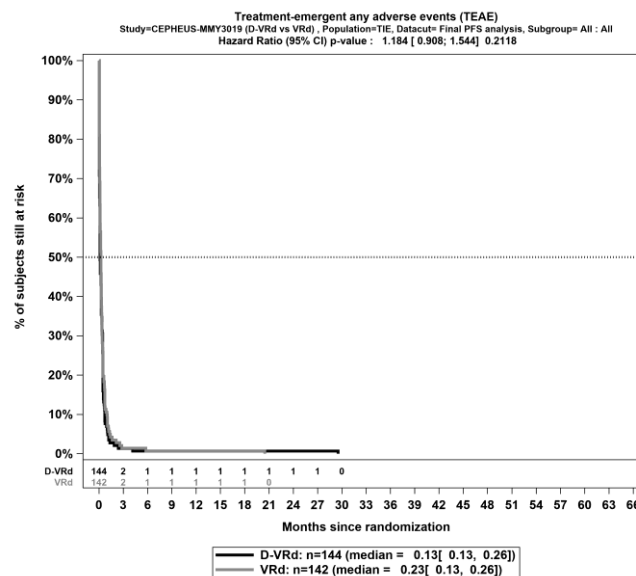


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

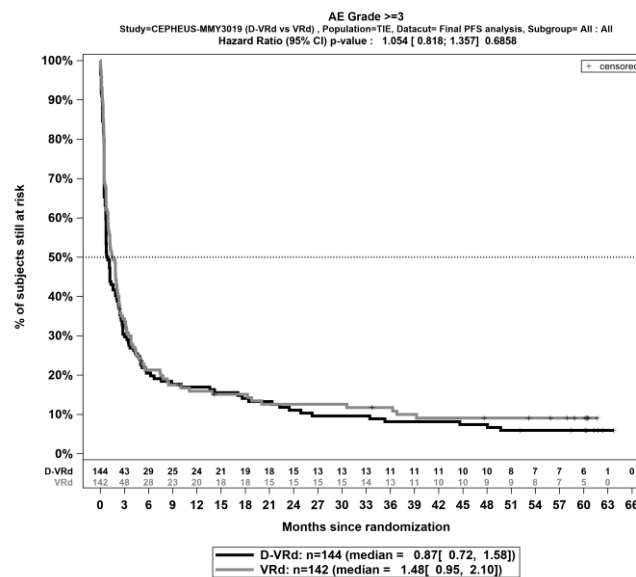


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

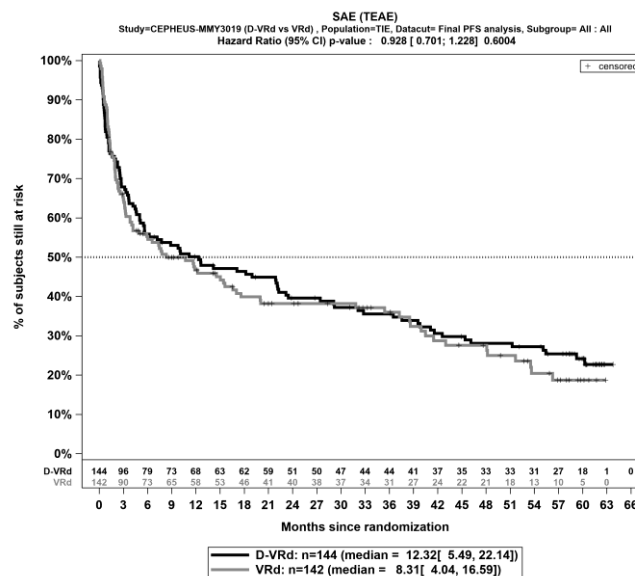


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

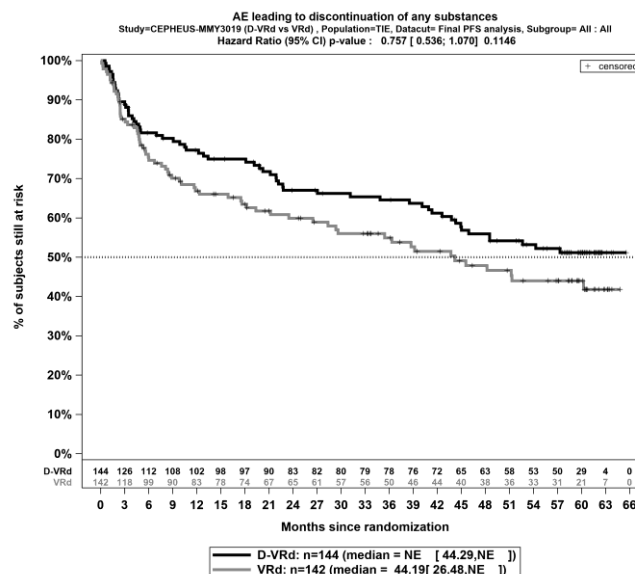


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

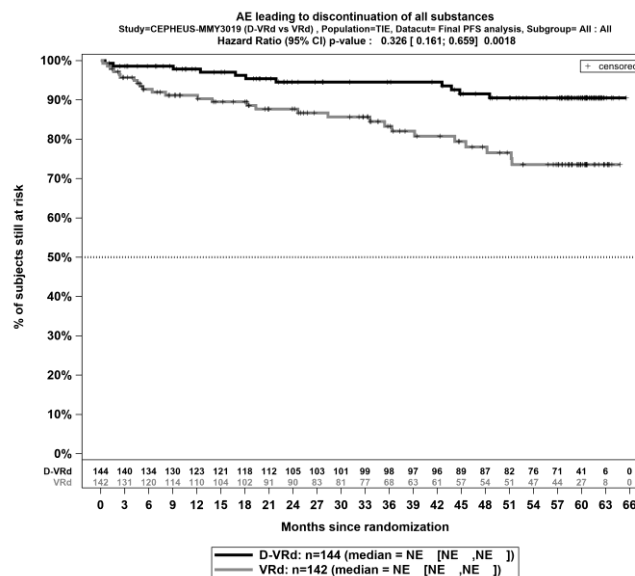


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (alle *Therapiekomponenten*), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Gesamt UE

Für den Endpunkt *Gesamt 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.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Gesamt 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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	134/144 (93,1%)	2,66 [2,04; 3,12]	120/142 (84,5%)	3,98 [2,56; 5,09]	2,50 [1,13; 5,52] p=0,0208	1,10 [1,01; 1,20] p=0,0221	8,60% [1,40%; 15,80%] p=0,0195	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0208
COVID-19	52/144 (36,1%)	53,81 [39,59; NA]	26/142 (18,3%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,44; 4,28] p=0,0006	1,98 [1,31; 2,99] p=0,0012	17,90% [7,70%; 28,10%] p=0,0006	1,66 [1,04; 2,67] p=0,0347
Infektion der oberen Atemwege	49/144 (34,0%)	NA [56,25; NA]	38/142 (26,8%)	NA [53,03; NA]	1,41 [0,85; 2,34] p=0,1806	1,27 [0,89; 1,82] p=0,1838	7,30% [-3,40%; 17,90%] p=0,1796	1,15 [0,75; 1,77] p=0,5140
Harnwegsinfektion	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	25/142 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,84; 2,65] p=0,1678	1,38 [0,87; 2,19] p=0,1721	6,70% [-2,80%; 16,10%] p=0,1669	1,25 [0,75; 2,10] p=0,3940
Pneumonie	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	28/142 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,74; 2,29] p=0,3519	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3519	4,60% [-5,00%; 14,10%] p=0,3495	1,05 [0,64; 1,73] p=0,8482
Nasopharyngitis	26/144 (18,1%)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,54] p=0,3618	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3622	4,00% [-4,50%; 12,40%] p=0,3594	1,13 [0,63; 2,02] p=0,6894
Bronchitis	22/144 (15,3%)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,88; 3,95] p=0,1032	1,68 [0,90; 3,15] p=0,1061	6,20% [-1,20%; 13,60%] p=0,0984	1,51 [0,76; 3,00] p=0,2394

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Grippe	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,99; 5,31] p=0,0494	2,08 [0,98; 4,39] p=0,0554	6,80% [0,10%; 13,60%] p=0,0467	1,84 [0,83; 4,07] p=0,1340
Rhinitis	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,74; 5,08] p=0,1705	1,84 [0,76; 4,45] p=0,1752	4,10% [-1,70%; 10,00%] p=0,1649	1,61 [0,64; 4,06] p=0,3113
Konjunktivitis	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	10,78 [1,32; 87,65] p=0,0065	9,73 [1,28; 73,80] p=0,0278	6,20% [1,90%; 10,60%] p=0,0052	9,07 [1,16; 70,91] p=0,0356
Sinusitis	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,47 [0,93; 12,88] p=0,0506	3,29 [0,93; 11,71] p=0,0657	4,80% [0,10%; 9,60%] p=0,0472	2,71 [0,74; 9,90] p=0,1316
Zahninfektion	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,68; 6,33] p=0,1958	1,96 [0,70; 5,52] p=0,2023	3,40% [-1,70%; 8,50%] p=0,1902	1,54 [0,53; 4,53] p=0,4301
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	125/144 (86,8%)	1,64 [1,18; 2,10]	116/142 (81,7%)	2,33 [1,64; 2,73]	1,49 [0,78; 2,87] p=0,2289	1,06 [0,96; 1,17] p=0,2286	5,10% [-3,20%; 13,40%] p=0,2263	1,12 [0,87; 1,45] p=0,3825
Periphere sensorische Neuropathie	86/144 (59,7%)	4,17 [2,79; 17,58]	90/142 (63,4%)	3,48 [2,79; 4,83]	0,86 [0,54; 1,38] p=0,5251	0,94 [0,78; 1,13] p=0,5263	-3,70% [-15,10%; 7,70%] p=0,5259	0,87 [0,65; 1,18] p=0,3668
Schwindelgefühl	34/144 (23,6%)	NA [NA; NA]	36/142 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,53; 1,56] p=0,7211	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7216	-1,80% [-11,70%; 8,10%] p=0,7217	0,85 [0,53; 1,36] p=0,5011
Kopfschmerz	23/144 (16,0%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,85; 3,53] p=0,1228	1,62 [0,87; 3,02] p=0,1292	6,10% [-1,60%; 13,90%] p=0,1217	1,44 [0,74; 2,81] p=0,2870
Neuralgie	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,49; 1,97] p=0,9626	0,98 [0,53; 1,82] p=0,9624	-0,20% [-7,90%; 7,50%] p=0,9624	0,95 [0,49; 1,83] p=0,8849

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Parästhesie	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,51; 2,16] p=0,8892	1,05 [0,55; 2,00] p=0,8892	0,50% [-6,90%; 8,00%] p=0,8893	1,01 [0,51; 2,00] p=0,9727
Tremor	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,61; 3,01] p=0,4496	1,31 [0,65; 2,65] p=0,4488	2,60% [-4,20%; 9,50%] p=0,4464	1,22 [0,57; 2,58] p=0,6119
Geschmacksstörung	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,28; 1,26] p=0,1745	0,64 [0,33; 1,23] p=0,1775	-5,10% [-12,40%; 2,20%] p=0,1722	0,57 [0,28; 1,16] p=0,1209
Synkope	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,23; 1,46] p=0,2476	0,61 [0,26; 1,42] p=0,2499	-3,60% [-9,60%; 2,40%] p=0,2438	0,50 [0,21; 1,22] p=0,1265
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	123/144 (85,4%)	0,94 [0,69; 1,84]	95/142 (66,9%)	4,17 [1,48; 16,89]	2,88 [1,61; 5,13] p=0,0003	1,28 [1,12; 1,46] p=0,0004	18,50% [8,80%; 28,20%] p=0,0002	1,50 [1,14; 1,98] p=0,0043
Neutropenie	81/144 (56,3%)	21,26 [8,12; 46,46]	57/142 (40,1%)	NA [19,05; NA]	1,93 [1,20; 3,09] p=0,0067	1,40 [1,09; 1,79] p=0,0074	16,10% [4,70%; 27,50%] p=0,0056	1,49 [1,06; 2,11] p=0,0227
Thrombozytopenie	70/144 (48,6%)	51,94 [3,25; NA]	51/142 (35,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,05; 2,75] p=0,0295	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0312	12,60% [1,40%; 23,80%] p=0,0278	1,42 [0,98; 2,06] p=0,0633
Anämie	52/144 (36,1%)	NA [55,95; NA]	46/142 (32,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,72; 1,92] p=0,5135	1,11 [0,81; 1,54] p=0,5156	3,70% [-7,40%; 14,70%] p=0,5148	1,05 [0,71; 1,57] p=0,7963
Lymphopenie	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,71; 2,63] p=0,3504	1,30 [0,75; 2,23] p=0,3504	4,00% [-4,30%; 12,20%] p=0,3471	1,34 [0,73; 2,44] p=0,3402
Leukopenie	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,44; 1,90] p=0,8112	0,93 [0,49; 1,75] p=0,8103	-0,90% [-8,20%; 6,40%] p=0,8102	0,82 [0,41; 1,63] p=0,5693

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	121/144 (84,0%)	0,99 [0,72; 1,48]	109/142 (76,8%)	1,43 [0,95; 2,10]	1,61 [0,88; 2,94] p=0,1199	1,09 [0,98; 1,22] p=0,1216	7,20% [-1,80%; 16,20%] p=0,1186	1,10 [0,84; 1,45] p=0,4783
Ödem peripher	63/144 (43,8%)	NA [30,13; NA]	59/142 (41,5%)	NA [9,49; NA]	1,09 [0,68; 1,74] p=0,7166	1,05 [0,80; 1,38] p=0,7158	2,10% [-9,30%; 13,60%] p=0,7157	0,91 [0,64; 1,31] p=0,6227
Ermüdung	48/144 (33,3%)	NA [NA; NA]	54/142 (38,0%)	NA [36,37; NA]	0,81 [0,50; 1,32] p=0,3997	0,88 [0,64; 1,19] p=0,3981	-4,80% [-15,80%; 6,30%] p=0,3966	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3818
Asthenie	43/144 (29,9%)	NA [NA; NA]	34/142 (23,9%)	NA [61,77; NA]	1,36 [0,80; 2,31] p=0,2606	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2596	5,90% [-4,30%; 16,10%] p=0,2563	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4357
Fieber	36/144 (25,0%)	NA [NA; NA]	25/142 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,88; 2,71] p=0,1316	1,42 [0,90; 2,25] p=0,1370	7,40% [-2,20%; 16,90%] p=0,1316	1,37 [0,82; 2,29] p=0,2274
Erythem an der Injektionsstelle	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,27; 7,67] p=0,0096	2,81 [1,23; 6,39] p=0,0141	8,90% [2,30%; 15,60%] p=0,0085	2,86 [1,21; 6,79] p=0,0169
Grippeähnliche Erkrankung	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,55; 2,29] p=0,7526	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7523	1,20% [-6,30%; 8,80%] p=0,7520	0,99 [0,51; 1,96] p=0,9887
Periphere Schwellung	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,67; 3,82] p=0,2937	1,53 [0,69; 3,43] p=0,2959	3,40% [-2,90%; 9,70%] p=0,2897	1,42 [0,61; 3,29] p=0,4120
Unwohlsein	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,14; 0,97] p=0,0371	0,39 [0,16; 0,98] p=0,0451	-6,40% [-12,40%; -0,40%] p=0,0356	0,33 [0,13; 0,87] p=0,0242

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	120/144 (83,3%)	1,58 [1,05; 3,09]	115/142 (81,0%)	0,90 [0,49; 1,54]	1,17 [0,64; 2,15] p=0,6102	1,03 [0,92; 1,15] p=0,6086	2,30% [-6,50%; 11,20%] p=0,6084	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3802
Diarrhö	87/144 (60,4%)	20,63 [9,89; 33,35]	87/142 (61,3%)	8,84 [4,01; 23,13]	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8815	0,99 [0,82; 1,19] p=0,8810	-0,90% [-12,20%; 10,50%] p=0,8810	0,79 [0,58; 1,07] p=0,1249
Obstipation	57/144 (39,6%)	NA [40,58; NA]	65/142 (45,8%)	NA [6,47; NA]	0,77 [0,48; 1,24] p=0,2770	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2774	-6,30% [-17,60%; 5,00%] p=0,2753	0,77 [0,53; 1,10] p=0,1446
Übelkeit	37/144 (25,7%)	NA [NA; NA]	35/142 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,62; 1,81] p=0,8399	1,04 [0,70; 1,55] p=0,8388	1,00% [-8,90%; 11,00%] p=0,8388	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6945
Abdominalschmerz	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,80; 3,11] p=0,1857	1,48 [0,82; 2,67] p=0,1900	5,40% [-2,60%; 13,40%] p=0,1842	1,31 [0,69; 2,48] p=0,4015
Erbrechen	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,58; 2,52] p=0,6160	1,18 [0,62; 2,23] p=0,6146	1,90% [-5,40%; 9,20%] p=0,6141	1,03 [0,52; 2,05] p=0,9320
Dyspepsie	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,72; 3,39] p=0,2635	1,48 [0,74; 2,93] p=0,2655	4,00% [-3,00%; 11,00%] p=0,2600	1,36 [0,65; 2,83] p=0,4096
Schmerzen Oberbauch	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,60; 3,55] p=0,3954	1,42 [0,63; 3,21] p=0,3989	2,70% [-3,50%; 8,80%] p=0,3951	1,24 [0,53; 2,91] p=0,6208
Stomatitis	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,54; 3,52] p=0,4979	1,35 [0,56; 3,27] p=0,5010	2,00% [-3,80%; 7,80%] p=0,4989	1,32 [0,53; 3,28] p=0,5530
Zahnschmerzen	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,54; 3,58] p=0,4973	1,36 [0,56; 3,27] p=0,4969	2,00% [-3,70%; 7,70%] p=0,4937	1,13 [0,45; 2,82] p=0,7952

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Bauch aufgetrieben	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,20; 1,62] p=0,2899	0,59 [0,22; 1,58] p=0,2932	-2,90% [-8,20%; 2,40%] p=0,2869	0,54 [0,20; 1,50] p=0,2394
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	108/144 (75,0%)	8,51 [5,09; 13,96]	105/142 (73,9%)	6,44 [3,48; 8,31]	1,06 [0,62; 1,83] p=0,8308	1,01 [0,89; 1,16] p=0,8301	1,10% [-8,80%; 11,00%] p=0,8301	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3330
Rückenschmerzen	42/144 (29,2%)	NA [NA; NA]	31/142 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,86; 2,54] p=0,1561	1,33 [0,90; 1,99] p=0,1557	7,30% [-2,70%; 17,30%] p=0,1511	1,24 [0,78; 1,97] p=0,3725
Arthralgie	37/144 (25,7%)	NA [NA; NA]	29/142 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2871	1,26 [0,82; 1,92] p=0,2873	5,30% [-4,40%; 14,90%] p=0,2836	1,03 [0,63; 1,68] p=0,9111
Muskelspasmen	30/144 (20,8%)	NA [NA; NA]	28/142 (19,7%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,60; 1,92] p=0,8149	1,06 [0,67; 1,67] p=0,8141	1,10% [-8,10%; 10,40%] p=0,8141	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8913
Muskuläre Schwäche	27/144 (18,8%)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,68; 2,35] p=0,4608	1,21 [0,73; 2,01] p=0,4630	3,30% [-5,40%; 11,90%] p=0,4613	1,12 [0,64; 1,98] p=0,6884
Schmerz in einer Extremität	27/144 (18,8%)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,56] p=0,3554	1,27 [0,77; 2,12] p=0,3540	4,00% [-4,40%; 12,50%] p=0,3511	1,13 [0,64; 2,01] p=0,6698
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,59; 2,36] p=0,6345	1,16 [0,63; 2,12] p=0,6346	1,90% [-5,90%; 9,70%] p=0,6340	0,96 [0,50; 1,84] p=0,9124
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,66; 3,51] p=0,3191	1,47 [0,68; 3,16] p=0,3244	3,30% [-3,20%; 9,90%] p=0,3197	1,28 [0,57; 2,86] p=0,5434
Knochenschmerzen	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,54; 3,53] p=0,5000	1,35 [0,56; 3,27] p=0,5014	2,00% [-3,80%; 7,80%] p=0,4986	1,25 [0,50; 3,12] p=0,6314

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Wirbelsäulenschmerz	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,53; 3,86] p=0,4719	1,41 [0,55; 3,63] p=0,4757	2,00% [-3,50%; 7,50%] p=0,4718	1,21 [0,46; 3,19] p=0,7031
Osteoarthritis	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,25; 1,83] p=0,4345	0,69 [0,27; 1,75] p=0,4364	-2,20% [-7,60%; 3,30%] p=0,4335	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1677
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	91/144 (63,2%)	12,19 [5,06; 29,44]	79/142 (55,6%)	14,55 [5,03; 38,08]	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1908	1,13 [0,94; 1,37] p=0,1908	7,50% [-3,60%; 18,60%] p=0,1876	1,15 [0,84; 1,55] p=0,3841
Hypokaliämie	49/144 (34,0%)	NA [49,91; NA]	22/142 (15,5%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,62; 5,21] p=0,0002	2,19 [1,41; 3,40] p=0,0005	18,50% [8,90%; 28,20%] p=0,0002	2,09 [1,26; 3,46] p=0,0042
Appetit vermindert	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	31/142 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,66; 2,02] p=0,6289	1,11 [0,73; 1,68] p=0,6277	2,40% [-7,20%; 11,90%] p=0,6270	1,01 [0,62; 1,64] p=0,9649
Hypokalzämie	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,85; 3,46] p=0,1317	1,57 [0,87; 2,84] p=0,1344	6,10% [-1,70%; 13,90%] p=0,1278	1,47 [0,77; 2,80] p=0,2470
Hyperglykämie	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,51; 2,69] p=0,7037	1,16 [0,53; 2,54] p=0,7056	1,30% [-5,20%; 7,80%] p=0,7048	1,10 [0,49; 2,46] p=0,8181
Hypomagnesiämie	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,51; 2,74] p=0,6969	1,16 [0,54; 2,50] p=0,6966	1,30% [-5,10%; 7,70%] p=0,6964	1,03 [0,46; 2,31] p=0,9385
Hyponatriämie	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,30; 1,45] p=0,3017	0,69 [0,35; 1,39] p=0,3027	-3,70% [-10,60%; 3,30%] p=0,2987	0,65 [0,31; 1,36] p=0,2513
Hypophosphatämie	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,50 [0,93; 13,18] p=0,0511	3,26 [0,93; 11,50] p=0,0658	4,80% [0,10%; 9,60%] p=0,0473	3,09 [0,85; 11,23] p=0,0873

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dehydration	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 1,02] p=0,0429	0,29 [0,08; 1,03] p=0,0567	-5,00% [-9,70%; -0,20%] p=0,0408	0,27 [0,07; 0,97] p=0,0457
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	88/144 (61,1%)	17,35 [6,87; 30,23]	69/142 (48,6%)	35,94 [8,08; NA]	1,65 [1,03; 2,62] p=0,0352	1,26 [1,01; 1,56] p=0,0373	12,50% [1,00%; 24,00%] p=0,0339	1,16 [0,85; 1,60] p=0,3500
Husten	37/144 (25,7%)	NA [NA; NA]	32/142 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,69; 2,04] p=0,5361	1,14 [0,75; 1,73] p=0,5355	3,20% [-6,80%; 13,10%] p=0,5346	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9305
Dyspnoe	29/144 (20,1%)	NA [NA; NA]	27/142 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,59; 1,94] p=0,8235	1,05 [0,67; 1,67] p=0,8221	1,00% [-8,00%; 10,00%] p=0,8220	0,92 [0,54; 1,55] p=0,7443
Schmerzen im Oropharynx	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,67; 4,13] p=0,2743	1,61 [0,68; 3,77] p=0,2770	3,40% [-2,60%; 9,40%] p=0,2692	1,35 [0,56; 3,27] p=0,5049
Husten mit Auswurf	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,74; 4,98] p=0,1786	1,82 [0,75; 4,42] p=0,1833	4,10% [-1,80%; 9,90%] p=0,1731	1,65 [0,65; 4,14] p=0,2903
Rhinorrhoe	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,67; 5,24] p=0,2256	1,80 [0,69; 4,73] p=0,2314	3,40% [-2,00%; 8,80%] p=0,2214	1,61 [0,59; 4,36] p=0,3495
Lungenembolie	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,79; 8,41] p=0,1067	2,46 [0,79; 7,63] p=0,1189	4,10% [-0,80%; 9,10%] p=0,1031	2,18 [0,68; 6,97] p=0,1882
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	87/144 (60,4%)	11,66 [4,14; 37,91]	85/142 (59,9%)	11,24 [4,86; 18,20]	1,02 [0,64; 1,65] p=0,9235	1,01 [0,84; 1,22] p=0,9230	0,60% [-10,70%; 11,90%] p=0,9230	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5786

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ausschlag	40/144 (27,8%)	NA [NA; NA]	35/142 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,69; 2,01] p=0,5399	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5382	3,20% [-6,90%; 13,30%] p=0,5375	1,08 [0,69; 1,71] p=0,7307
Trockene Haut	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5780	1,23 [0,60; 2,52] p=0,5768	1,90% [-4,80%; 8,70%] p=0,5757	1,10 [0,51; 2,36] p=0,8028
Pruritus	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,42; 1,97] p=0,8151	0,92 [0,46; 1,84] p=0,8141	-0,80% [-7,80%; 6,20%] p=0,8140	0,83 [0,40; 1,73] p=0,6195
Ausschlag makulo- papulös	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,89] p=0,6350	0,83 [0,39; 1,78] p=0,6344	-1,60% [-8,00%; 4,90%] p=0,6342	0,73 [0,33; 1,64] p=0,4462
Erythem	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,39; 2,47] p=0,9734	0,99 [0,43; 2,27] p=0,9732	-0,10% [-5,90%; 5,70%] p=0,9732	0,92 [0,38; 2,22] p=0,8601
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	72/144 (50,0%)	28,52 [11,30; NA]	71/142 (50,0%)	20,66 [8,90; NA]	1,00 [0,63; 1,59] p=0,9992	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9992	0,00% [-11,70%; 11,70%] p=0,9992	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4561
Schlaflosigkeit	51/144 (35,4%)	NA [NA; NA]	47/142 (33,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6756	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6767	2,30% [-8,60%; 13,20%] p=0,6766	0,97 [0,65; 1,46] p=0,9029
Depression	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,66; 3,32] p=0,3358	1,43 [0,69; 2,97] p=0,3382	3,30% [-3,40%; 10,10%] p=0,3335	1,29 [0,60; 2,77] p=0,5219
Angst	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,46; 2,61] p=0,8388	1,09 [0,47; 2,52] p=0,8422	0,60% [-5,60%; 6,80%] p=0,8423	1,04 [0,44; 2,44] p=0,9347
Verwirrheitszustand	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,32; 1,98] p=0,6157	0,81 [0,35; 1,87] p=0,6142	-1,50% [-7,40%; 4,40%] p=0,6138	0,71 [0,29; 1,71] p=0,4413

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	66/144 (45,8%)	43,4 [28,98; NA]	59/142 (41,5%)	43,57 (32,69; 57,89]	1,19 [0,75; 1,90]; p=0,46	1,10 [0,85; 1,44]; p=0,4625	4,3% [-7,2%; 15,8%]; p=0,4617	1,00 [0,7; 1,4] p=0,9787
Katarakt	38/144 (26,4%)	NA [NA; NA]	31/142 (21,8%)	NA [57,89; NA]	1,30 [0,75; 2,25]; p= 0,3575	1,21 [0,81; 1,83]; p= 0,3558	4,6% [-5,2%; 14,4%]; p=0,3534	1,08 [0,67; 1,75] p=0,7446
Sehen verschwommen	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,40; 1,80] p=0,6660	0,86 [0,44; 1,70] p=0,6672	-1,60% [-8,70%; 5,60%] p=0,6673	0,79 [0,38; 1,62] p=0,5159
Trockenes Auge	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,16; 1,17] p=0,0909	0,46 [0,18; 1,16] p=0,1005	-5,00% [-10,70%; 0,80%] p=0,0897	0,37 [0,14; 0,99] p=0,0479
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	63/144 (43,8%)	NA [35,32; NA]	57/142 (40,1%)	NA [20,04; NA]	1,16 [0,72; 1,85] p=0,5432	1,09 [0,83; 1,43] p=0,5415	3,60% [-7,90%; 15,00%] p=0,5408	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000
Hypotonie	22/144 (15,3%)	NA [NA; NA]	21/142 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9098	1,03 [0,59; 1,80] p=0,9098	0,50% [-7,90%; 8,80%] p=0,9099	1,06 [0,58; 1,93] p=0,8566
Hypertonie	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,82; 3,72] p=0,1457	1,65 [0,83; 3,25] p=0,1498	5,50% [-1,80%; 12,70%] p=0,1419	1,45 [0,71; 2,98] p=0,3124
Tiefe Beinvenenthrombose	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,52; 2,63] p=0,7116	1,15 [0,55; 2,38] p=0,7111	1,30% [-5,40%; 7,90%] p=0,7108	1,03 [0,47; 2,23] p=0,9443
Hämatom	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	10,88 [1,44; 81,97] p=0,0032	10,88 [1,39; 85,21] p=0,0231	6,90% [2,30%; 11,50%] p=0,0031	9,89 [1,27; 76,69] p=0,0283

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	58/144 (40,3%)	NA [43,93; NA]	60/142 (42,3%)	54,18 [25,33; NA]	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7366	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7380	-2,00% [-13,50%; 9,50%] p=0,7381	0,82 [0,57; 1,18] p=0,2873
Alaninaminotransferase erhöht	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,44; 1,91] p=0,8192	0,93 [0,49; 1,75] p=0,8181	-0,90% [-8,20%; 6,50%] p=0,8182	0,82 [0,41; 1,63] p=0,5742
Kreatinin im Blut erhöht	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,34; 1,93] p=0,6277	0,82 [0,37; 1,83] p=0,6271	-1,50% [-7,70%; 4,60%] p=0,6267	0,74 [0,32; 1,71] p=0,4770
Gewicht erniedrigt	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,22; 1,07] p=0,0706	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0769	-6,50% [-13,40%; 0,50%] p=0,0693	0,46 [0,21; 1,00] p=0,0503
Aspartataminotransferase erhöht	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,32; 1,98] p=0,6166	0,81 [0,34; 1,88] p=0,6150	-1,50% [-7,40%; 4,40%] p=0,6141	0,77 [0,32; 1,86] p=0,5618
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	58/144 (40,3%)	NA [41,66; NA]	49/142 (34,5%)	NA [46,92; NA]	1,28 [0,79; 2,09] p=0,3195	1,16 [0,86; 1,57] p=0,3166	5,70% [-5,40%; 16,70%] p=0,3144	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9649
Dysurie	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	4,01 [1,29; 12,41] p=0,0102	3,68 [1,25; 10,78] p=0,0176	7,60% [1,90%; 13,30%] p=0,0089	3,20 [1,06; 9,66] p=0,0394
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,25; 1,24] p=0,1512	0,60 [0,30; 1,21] p=0,1552	-5,10% [-12,00%; 1,80%] p=0,1487	0,49 [0,23; 1,04] p=0,0627
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	55/144 (38,2%)	NA [40,05; NA]	47/142 (33,1%)	NA [40,31; NA]	1,25 [0,77; 2,04] p=0,3721	1,15 [0,84; 1,57] p=0,3707	5,00% [-6,00%; 16,00%] p=0,3687	0,98 [0,67; 1,46] p=0,9391

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kontusion	19/144 (13,2%)	NA [62,78; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,56; 2,23] p=0,7585	1,10 [0,59; 2,04] p=0,7591	1,20% [-6,60%; 9,00%] p=0,7590	0,92 [0,48; 1,78] p=0,8132
Sturz	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,56; 2,95] p=0,5577	1,25 [0,59; 2,65] p=0,5566	2,00% [-4,50%; 8,40%] p=0,5550	1,09 [0,49; 2,42] p=0,8244
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	47/144 (32,6%)	NA [61,41; NA]	38/142 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,80; 2,24] p=0,2746	1,22 [0,85; 1,74] p=0,2740	5,90% [-4,60%; 16,30%] p=0,2708	1,06 [0,69; 1,64] p=0,7735
Vorhofflimmern	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,44; 1,90] p=0,8131	0,93 [0,49; 1,76] p=0,8128	-0,90% [-8,30%; 6,50%] p=0,8127	0,81 [0,41; 1,61] p=0,5498
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	32/144 (22,2%)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,85; 2,89] p=0,1439	1,43 [0,88; 2,32] p=0,1475	6,70% [-2,20%; 15,60%] p=0,1420	1,35 [0,78; 2,33] p=0,2782
Vertigo	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,50; 2,88] p=0,6863	1,18 [0,53; 2,63] p=0,6846	1,30% [-4,90%; 7,40%] p=0,6840	1,02 [0,44; 2,37] p=0,9645
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	24/142 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,55; 1,93] p=0,9190	1,03 [0,62; 1,70] p=0,9184	0,50% [-8,20%; 9,10%] p=0,9184	0,81 [0,46; 1,43] p=0,4680
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,52; 2,17] p=0,8797	1,05 [0,57; 1,94] p=0,8793	0,60% [-6,90%; 8,10%] p=0,8791	0,87 [0,45; 1,70] p=0,6856

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

Gesamt UE	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,55; 2,29] p=0,7477	1,11 [0,59; 2,10] p=0,7472	1,20% [-6,30%; 8,80%] p=0,7469	0,94 [0,47; 1,84] p=0,8456
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,91; 6,50] p=0,0704	2,29 [0,91; 5,81] p=0,0801	5,50% [-0,40%; 11,30%] p=0,0675	2,00 [0,77; 5,22] p=0,1573
Hypogammaglobulinämie	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	6,31 [1,40; 28,55] p=0,0071	5,91 [1,34; 26,00] p=0,0188	6,90% [2,00%; 11,80%] p=0,0059	4,89 [1,09; 21,91] p=0,0380
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschte Ereignisse vs. Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,50 [1,13; 5,52]; p=0,0208, RR=1,10 [1,01; 1,20]; p=0,0221), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *COVID-19* (OR=2,48 [1,44; 4,28]; p=0,0006, RR=1,98 [1,31; 2,99]; p=0,0012), *Grippe* (OR=2,29 [0,99; 5,31]; p=0,0494, RR=2,08 [0,98; 4,39]; p=0,0554), *Konjunktivitis* (OR=10,78 [1,32; 87,65]; p=0,0065, RR=9,73 [1,28; 73,80]; p=0,0278). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *COVID-19* (HR=1,66 [1,04; 2,67]; p=0,0347), *Konjunktivitis* (HR=9,07 [1,16; 70,91]; p=0,0356).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,88 [1,61; 5,13]; p=0,0003, RR=1,28 [1,12; 1,46]; p=0,0004), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,50 [1,14; 1,98]; p=0,0043). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0067, RR=1,40 [1,09; 1,79]; p=0,0074), *Thrombozytopenie* (OR=1,70 [1,05; 2,75]; p=0,0295, RR=1,35 [1,03; 1,77]; p=0,0312). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,49 [1,06; 2,11]; p=0,0227).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Erythem an der Injektionsstelle* (OR=3,13 [1,27; 7,67]; p=0,0096, RR=2,81 [1,23; 6,39]; p=0,0141), *Unwohlsein* (OR=0,36 [0,14; 0,97]; p=0,0371, RR=0,39 [0,16; 0,98]; p=0,0451). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Erythem an der Injektionsstelle* (HR=2,86 [1,21; 6,79]; p=0,0169), *Unwohlsein* (HR=0,33 [0,13; 0,87]; p=0,0242).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypokaliämie* (OR=2,90 [1,62; 5,21]; p=0,0002, RR=2,19 [1,41; 3,40]; p=0,0005), *Dehydration* (OR=0,27 [0,07; 1,02]; p=0,0429, RR=0,29 [0,08; 1,03]; p=0,0567). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypokaliämie* (HR=2,09 [1,26; 3,46]; p=0,0042), *Dehydration* (HR=0,27 [0,07; 0,97]; p=0,0457).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,65 [1,03; 2,62]; p=0,0352, RR=1,26 [1,01; 1,56]; p=0,0373). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hämatom* (OR=10,88 [1,44; 81,97]; p=0,0032,

RR=10,88 [1,39; 85,21]; p=0,0231). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hämatom* (HR=9,89 [1,27; 76,69]; p=0,0283).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Dysurie* (OR=4,01 [1,29; 12,41]; p=0,0102, RR=3,68 [1,25; 10,78]; p=0,0176). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Dysurie* (HR=3,20 [1,06; 9,66]; p=0,0394).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (OR=6,31 [1,40; 28,55]; p=0,0071, RR=5,91 [1,34; 26,00]; p=0,0188). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (HR=4,89 [1,09; 21,91]; p=0,0380).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Trockenes Auge* (HR=0,37 [0,14; 0,99]; p=0,0479).

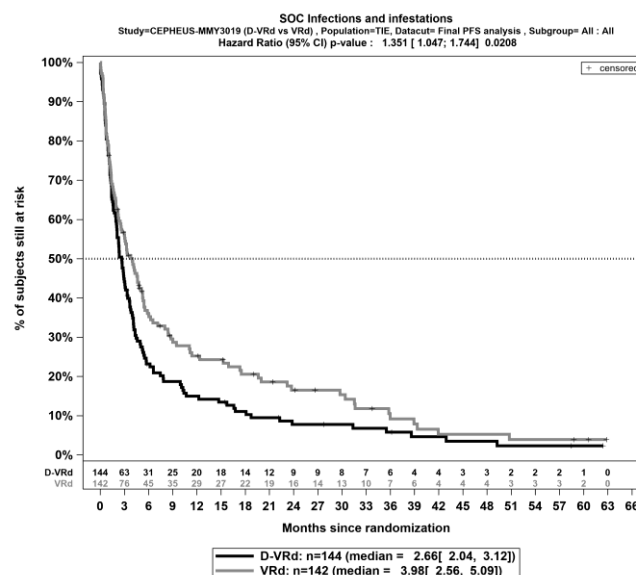


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

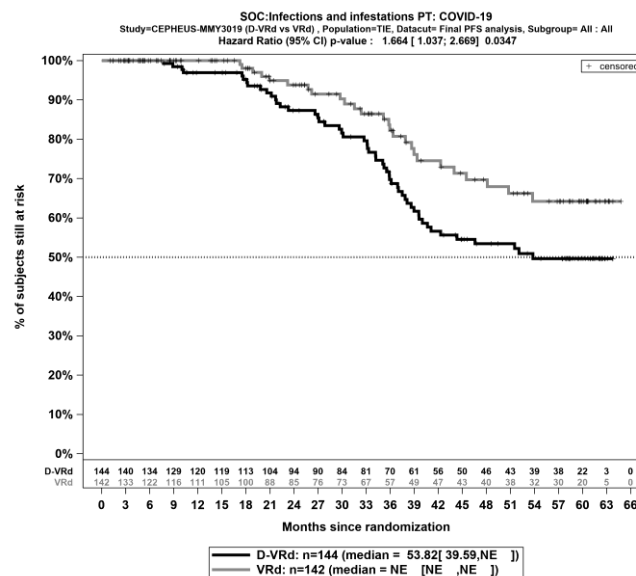


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT COVID-19*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

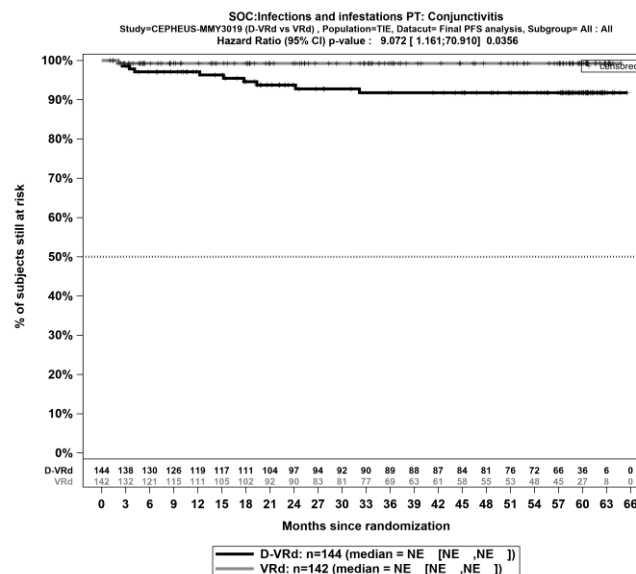


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Konjunktivitis*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

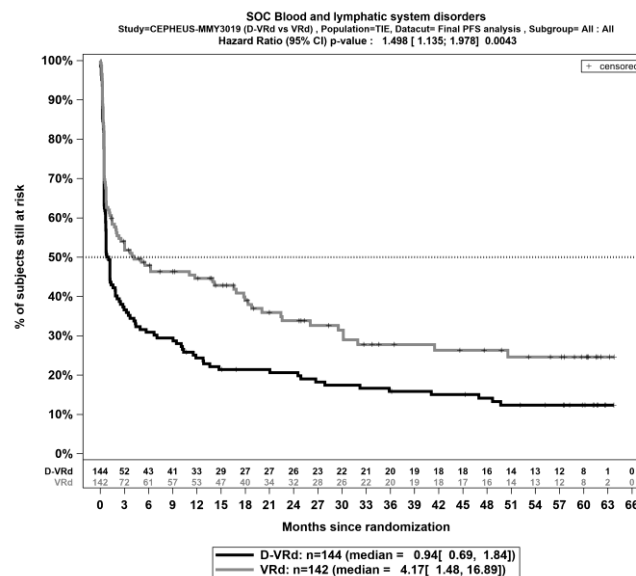


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

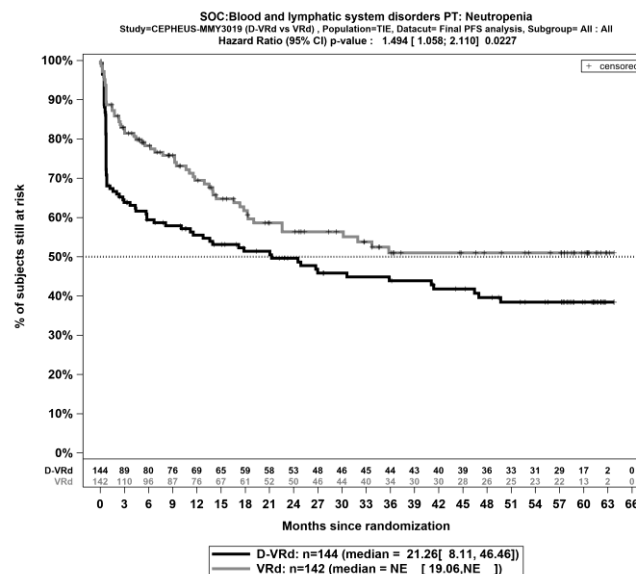


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

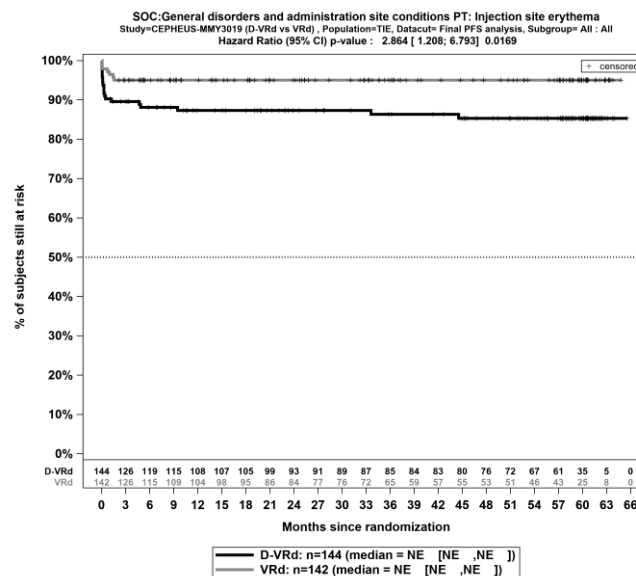


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

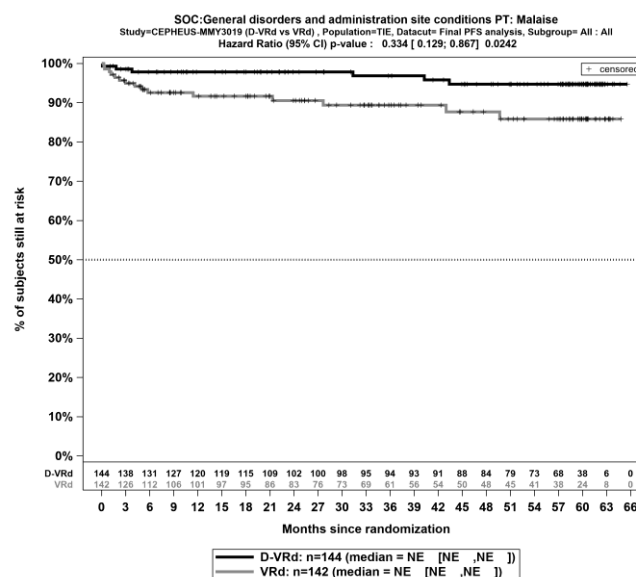


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Unwohlsein*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

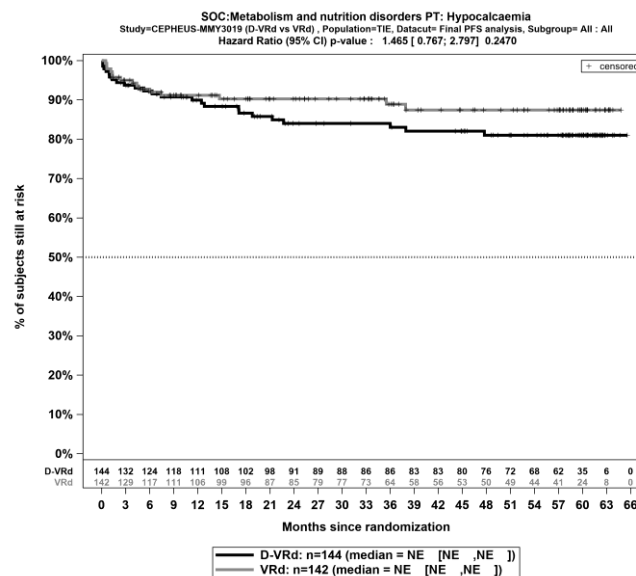


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* – PT *Hypokaliämie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

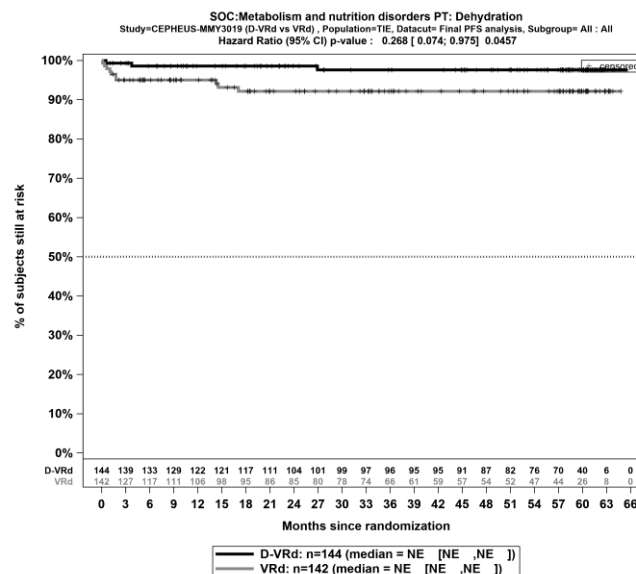


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* – PT *Dehydration*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

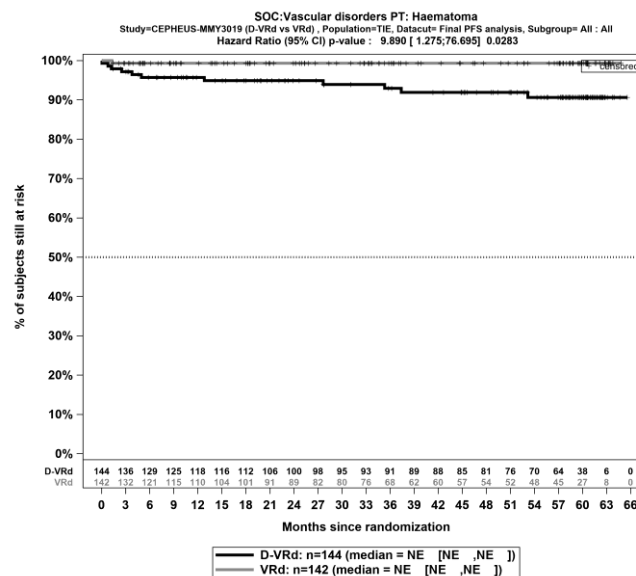


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

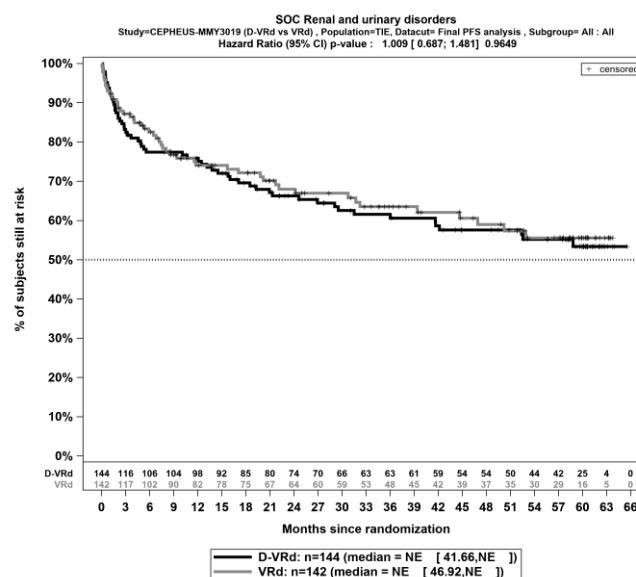


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege – PT Dysurie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

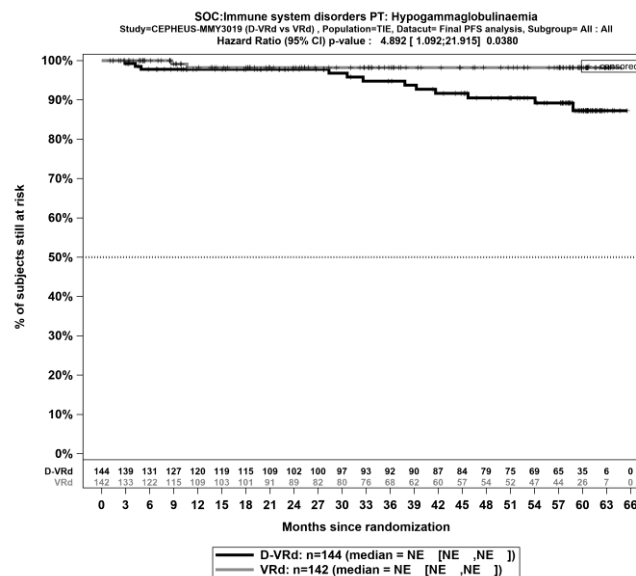


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

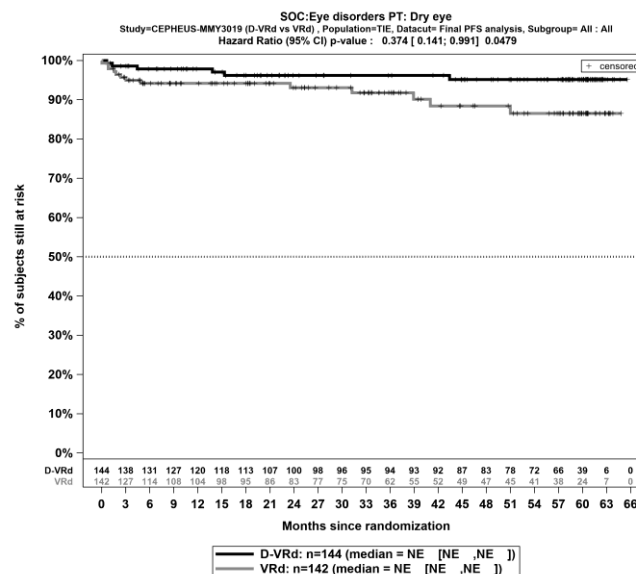


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Augenerkrankungen – PT Trockenes Auge*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)

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.

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

Tabelle 4-88: 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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	93/144 (64,6%)	2,79 [1,18; 11,66]	76/142 (53,5%)	22,57 [7,36; 40,97]	1,60 [0,99; 2,59] p=0,0574	1,21 [0,99; 1,46] p=0,0577	11,00% [-0,20%; 22,20%] p=0,0540	1,36 [0,99; 1,85] p=0,0549
Neutropenie	63/144 (43,8%)	NA [24,90; NA]	45/142 (31,7%)	NA [42,35; NA]	1,69 [1,04; 2,75] p=0,0358	1,38 [1,02; 1,87] p=0,0366	12,00% [1,00%; 23,10%] p=0,0328	1,42 [0,96; 2,09] p=0,0796
Thrombozytopenie	44/144 (30,6%)	NA [NA; NA]	33/142 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,86; 2,54] p=0,1596	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1595	7,20% [-2,70%; 17,20%] p=0,1550	1,40 [0,88; 2,22] p=0,1514
Anämie	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,47; 2,01] p=0,9468	0,98 [0,54; 1,77] p=0,9464	-0,30% [-7,70%; 7,20%] p=0,9464	0,91 [0,47; 1,75] p=0,7683
Lymphopenie	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,54; 2,46] p=0,7249	1,13 [0,57; 2,22] p=0,7239	1,30% [-5,80%; 8,30%] p=0,7236	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6898
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	57/144 (39,6%)	NA [52,20; NA]	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,86; 2,24] p=0,1680	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1766	7,90% [-3,40%; 19,20%] p=0,1724	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6213
Pneumonie	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,59; 2,36] p=0,6295	1,16 [0,63; 2,12] p=0,6314	1,90% [-5,90%; 9,70%] p=0,6308	1,01 [0,53; 1,95] p=0,9636

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
COVID-19	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,02; 8,10] p=0,0361	2,76 [1,01; 7,55] p=0,0476	6,20% [0,40%; 12,00%] p=0,0352	2,28 [0,82; 6,36] p=0,1140
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	36/144 (25,0%)	NA [NA; NA]	32/142 (22,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6224	1,11 [0,73; 1,68] p=0,6204	2,50% [-7,40%; 12,30%] p=0,6199	1,05 [0,65; 1,70] p=0,8373
Periphere sensorische Neuropathie	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,52; 2,61] p=0,7174	1,15 [0,55; 2,39] p=0,7162	1,20% [-5,40%; 7,90%] p=0,7158	1,16 [0,53; 2,50] p=0,7138
Synkope	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,28; 2,08] p=0,5917	0,77 [0,29; 2,01] p=0,5911	-1,5% [-6,8%; 3,9%] p=0,5904	0,67 [0,25; 1,80] p=0,4227
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	35/144 (24,3%)	NA [NA; NA]	30/142 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,68; 2,15] p=0,5140	1,15 [0,76; 1,74] p=0,5117	3,20% [-6,20%; 12,50%] p=0,5103	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7834
Hypokaliämie	21/144 (14,6%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,87; 3,99] p=0,1065	1,72 [0,89; 3,33] p=0,1097	6,10% [-1,20%; 13,40%] p=0,1017	1,49 [0,73; 3,03] p=0,2764
Hyponatriämie	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,19; 1,90] p=0,3869	0,62 [0,21; 1,85] p=0,3908	-2,1% [-6,9%; 2,7%] p=0,3853	0,617 [0,20; 1,89] p=0,3965
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	34/144 (23,6%)	NA [NA; NA]	26/142 (18,3%)	NA [61,77; NA]	1,38 [0,77; 2,44] p=0,2779	1,28 [0,82; 2,02] p=0,2793	5,20% [-4,20%; 14,60%] p=0,2753	1,20 [0,72; 2,00] p=0,4921
Ermüdung	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,39; 1,83] p=0,6587	0,85 [0,42; 1,73] p=0,6588	-1,60% [-8,50%; 5,30%] p=0,6582	0,82 [0,39; 1,73] p=0,6013

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	29/144 (20,1%)	NA [NA; NA]	23/142 (16,2%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,71; 2,39] p=0,3877	1,24 [0,76; 2,04] p=0,3883	4,00% [-5,00%; 12,90%] p=0,3858	1,15 [0,66; 1,99] p=0,6223
Muskuläre Schwäche	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,48; 3,30] p=0,6394	1,24 [0,51; 3,03] p=0,6387	1,30% [-4,30%; 6,90%] p=0,6378	1,12 [0,44; 2,84] p=0,8161
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	27/144 (18,8%)	NA [NA; NA]	29/142 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,49; 1,62] p=0,7120	0,92 [0,58; 1,45] p=0,7104	-1,70% [-10,70%; 7,30%] p=0,7102	0,77 [0,45; 1,30] p=0,3228
Diarrhö	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,57; 2,63] p=0,6025	1,19 [0,62; 2,30] p=0,5992	1,90% [-5,20%; 9,00%] p=0,5982	1,05 [0,52; 2,13] p=0,8975
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	21/144 (14,6%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,63; 2,48] p=0,5243	1,21 [0,67; 2,21] p=0,5250	2,60% [-5,30%; 10,40%] p=0,5235	1,13 [0,60; 2,15] p=0,7061
Hypertonie	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,48 [0,93; 12,99] p=0,0506	3,27 [0,92; 11,57] p=0,0660	4,80% [0,10%; 9,60%] p=0,0475	3,08 [0,84; 11,22] p=0,0887
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,83; 3,96] p=0,1345	1,70 [0,84; 3,44] p=0,1393	5,40% [-1,60%; 12,50%] p=0,1310	1,52 [0,72; 3,20] p=0,2705
Lungenembolie	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,57 [0,79; 8,41] p=0,1067	2,46 [0,79; 7,63] p=0,1189	4,10% [-0,80%; 9,10%] p=0,1031	2,18 [0,68; 6,97] p=0,1882

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,48; 2,02] p=0,9666	0,99 [0,53; 1,84] p=0,9664	-0,20% [-7,60%; 7,30%] p=0,9664	0,82 [0,42; 1,61] p=0,5686
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,67; 3,17] p=0,3476	1,40 [0,69; 2,81] p=0,3484	3,40% [-3,60%; 10,30%] p=0,3444	1,28 [0,61; 2,71] p=0,5086
Katarakt	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,67; 3,88] p=0,2884	1,53 [0,69; 3,40] p=0,2909	3,40% [-2,80%; 9,60%] p=0,2849	1,47 [0,63; 3,42] p=0,3685
Untersuchungen								
Gesamte SOC	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,57; 2,92] p=0,5438	1,26 [0,59; 2,68] p=0,5490	2,00% [-4,60%; 8,60%] p=0,5477	1,17 [0,53; 2,60] p=0,6949
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,47; 2,47] p=0,8667	1,07 [0,51; 2,23] p=0,8657	0,60% [-5,90%; 7,00%] p=0,8655	0,90 [0,41; 1,98] p=0,7909
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,60; 3,54] p=0,3967	1,42 [0,63; 3,21] p=0,3986	2,70% [-3,50%; 8,80%] p=0,3949	1,32 [0,56; 3,09] p=0,5260
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,45; 2,68] p=0,8453	1,09 [0,48; 2,46] p=0,8444	0,60% [-5,40%; 6,60%] p=0,8443	0,82 [0,35; 1,93] p=0,6464

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Schwere UE* keine signifikanten SOC oder PT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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 für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Schwerwiegende UE*, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	55/144 (38,2%)	NA [51,25; NA]	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,81; 2,11] p=0,2531	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2670	6,50% [-4,90%; 17,80%] p=0,2637	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7308
Pneumonie	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,52; 2,13] p=0,8949	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8951	0,50% [-7,10%; 8,10%] p=0,8951	0,88 [0,45; 1,72] p=0,7159
COVID-19	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,90; 6,30] p=0,0712	2,30 [0,90; 5,91] p=0,0824	5,50% [-0,40%; 11,40%] p=0,0697	1,90 [0,73; 4,96] p=0,1897
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,67; 2,93] p=0,3772	1,34 [0,70; 2,55] p=0,3753	3,30% [-4,00%; 10,70%] p=0,3719	1,08 [0,54; 2,16] p=0,8323
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	20/142 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,41; 1,62] p=0,5595	0,84 [0,45; 1,54] p=0,5646	-2,30% [-10,20%; 5,50%] p=0,5633	0,72 [0,38; 1,39] p=0,3290
Diarrhö	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,52; 4,36] p=0,4469	1,48 [0,54; 4,04] p=0,4502	2,0% [-3,1%; 7,1%] p=0,4451	1,43 [0,51; 4,03] p=0,4941

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	17/144 (11,8%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,67; 3,17] p=0,3508	1,40 [0,69; 2,81] p=0,3500	3,40% [-3,60%; 10,30%] p=0,3456	1,24 [0,59; 2,60] p=0,5707
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,57; 2,80] p=0,5574	1,24 [0,60; 2,56] p=0,5620	2,00% [-4,80%; 8,80%] p=0,5605	1,17 [0,55; 2,52] p=0,6859
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,43; 1,97] p=0,8238	0,93 [0,46; 1,84] p=0,8243	-0,80% [-7,80%; 6,20%] p=0,8246	0,78 [0,37; 1,62] p=0,5006
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,40; 2,06] p=0,8067	0,92 [0,46; 1,83] p=0,8052	-0,80% [-7,30%; 5,70%] p=0,8053	0,80 [0,38; 1,71] p=0,5692
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	13/144 (9,0%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,56; 3,10] p=0,5372	1,28 [0,58; 2,83] p=0,5358	2,00% [-4,30%; 8,30%] p=0,5339	1,09 [0,48; 2,50] p=0,8390
Lungenembolie	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,50 [0,94; 13,10] p=0,0500	3,28 [0,93; 11,57] p=0,0645	4,80% [0,10%; 9,60%] p=0,0464	2,91 [0,80; 10,59] p=0,1056
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,33; 1,72] p=0,5055	0,77 [0,36; 1,66] p=0,5087	-2,20% [-8,90%; 4,40%] p=0,5068	0,74 [0,34; 1,64] p=0,4613

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,67; 6,03] p=0,1986	1,96 [0,68; 5,65] p=0,2121	3,40% [-1,80%; 8,50%] p=0,1990	1,86 [0,64; 5,46] p=0,2560
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,34; 2,24] p=0,7874	0,89 [0,37; 2,12] p=0,7866	-0,80% [-6,60%; 5,00%] p=0,7864	0,66 [0,27; 1,64] p=0,3719
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,33; 2,33] p=0,7835	0,88 [0,35; 2,20] p=0,7838	-0,8% [-6,2%; 4,7%] p=0,7841	0,70 [0,27; 1,82] p=0,4624
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	8/144 (5,6%)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,51; 5,14] p=0,4114	1,57 [0,53; 4,65] p=0,4132	2,0% [-2,7%; 6,8%] p=0,4069	1,40 [0,46; 4,28] p=0,5585

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)Tabelle 4-90: 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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,42; 1,61] p=0,5691	0,85 [0,48; 1,49] p=0,5688	-2,30% [-10,40%; 5,70%] p=0,5682	0,79 [0,42; 1,46] p=0,4491
Periphere sensorische Neuropathie	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,37; 1,86] p=0,6441	0,84 [0,40; 1,75] p=0,6448	-1,60% [-8,20%; 5,10%] p=0,6446	0,80 [0,37; 1,74] p=0,5756
Periphere sensomotorische Neuropathie	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,13; 7,17] p=0,9839	0,98 [0,14; 6,82] p=0,9838	0,00% [-2,70%; 2,70%] p=0,9838	0,97 [0,14; 6,92] p=0,9791
Neuralgie	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,11; 3,99] p=0,6465	0,66 [0,11; 3,88] p=0,6481	-0,70% [-3,80%; 2,30%] p=0,6464	0,64 [0,11; 3,83] p=0,6233
Synkope	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Demenz	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Demenz vom Alzheimertyp	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Geschmacksstörung	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Periphere motorische Neuropathie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Präsynkope	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Radikulopathie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Tremor	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,40%; 0,50%] p=0,1530	NA [NA; NA] p=0,9964
Hirnstamminfarkt	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Schwindelgefühl	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Hypästhesie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9984
Periphere Neuropathie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,54; 3,31] p=0,5279	1,31 [0,57; 2,99] p=0,5265	1,90% [-4,00%; 7,90%] p=0,5241	1,04 [0,44; 2,47] p=0,9325
COVID-19	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	4,06 [0,44; 37,52] p=0,1847	3,90 [0,45; 34,03] p=0,2177	2,10% [-0,90%; 5,10%] p=0,1785	3,36 [0,38; 30,10] p=0,2782

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Pneumonie	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,24; 9,26] p=0,6682	1,47 [0,25; 8,51] p=0,6682	0,70% [-2,30%; 3,70%] p=0,6653	1,19 [0,20; 7,22] p=0,8469
COVID-19 pneumonia	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,17; 23,05] p=0,5741	1,95 [0,18; 20,57] p=0,5795	0,70% [-1,60%; 3,00%] p=0,5707	1,48 [0,13; 16,48] p=0,7488
Bronchitis	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Gastroenteritis durch Rotavirus	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Nasopharyngitis	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Atemwegsinfektion	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Zahninfektion	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9984
Tuberkulose	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Harnwegsinfektion	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Hordeolum	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektion	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,15] p=0,5693	0,74 [0,26; 2,09] p=0,5707	-1,50% [-6,50%; 3,60%] p=0,5695	0,61 [0,21; 1,78] p=0,3661
Diarrhö	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,25; 2,71] p=0,7453	0,82 [0,26; 2,66] p=0,7468	-0,70% [-5,30%; 3,80%] p=0,7468	0,71 [0,21; 2,33] p=0,5687
Obstipation	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Enteritis	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Häufige Darmentleerungen	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Darmobstruktion	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Übelkeit	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Zahnschmerzen	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,17; 1,30] p=0,1387	0,49 [0,19; 1,28] p=0,1483	-4,30% [-9,90%; 1,40%] p=0,1384	0,38 [0,14; 1,02] p=0,0555
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,31; 29,02] p=0,3159	3,00 [0,31; 28,84] p=0,3414	1,40% [-1,30%; 4,10%] p=0,3148	2,03 [0,21; 19,63] p=0,5410
Asthenie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,67 [0,04; 11,38] p=0,7845
Tod	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,02; 2,15] p=0,1650	0,24 [0,03; 2,12] p=0,2008	-2,10% [-5,10%; 0,90%] p=0,1644	0,22 [0,03; 1,99] p=0,1789
Ödem peripher	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-5,60%; -0,10%] p=0,0418	NA [NA; NA] p=0,9968
Periphere Schwellung	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Plötzlicher Tod	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,16] p=0,5692	0,74 [0,26; 2,09] p=0,5702	-1,50% [-6,50%; 3,50%] p=0,5682	0,57 [0,20; 1,65] p=0,2990

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Plattenepithelkarzinom der Haut	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Übergangszellkarzinom	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,90] p=0,9897	0,98 [0,06; 16,10] p=0,9897	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=0,9897	0,81 [0,05; 13,22] p=0,8832
Brustkrebs	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Klarzellkarzinom der Nierenzellen	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Myelodysplastisches Syndrom	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Plasmozytom	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Adenokarzinom des Kolons	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Cholangiokarzinom	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Neubildung der Lunge bösartig	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Malignes Melanom Stadium III	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Prostatakarzinom	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,30%; 0,50%] p=0,1544	NA [NA; NA] p=0,9977
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,15] p=0,5703	0,74 [0,26; 2,10] p=0,5718	-1,50% [-6,50%; 3,60%] p=0,5700	0,65 [0,22; 1,88] p=0,4224
Schlaflosigkeit	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,36; 11,35] p=0,4204	1,96 [0,37; 10,32] p=0,4271	1,40% [-1,90%; 4,60%] p=0,4168	1,81 [0,33; 9,90] p=0,4936
Depression	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Reizbarkeit	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Affekterkrankung	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,30%; 0,50%] p=0,1558	NA [NA; NA] p=0,9978
Verwirrheitszustand	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Stimmungsänderung	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Neuropsychiatrische Symptome	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Substanzbedingte psychotische Störung	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,31; 3,15] p=0,9895	0,99 [0,33; 2,99] p=0,9894	0,00% [-4,70%; 4,60%] p=0,9895	0,97 [0,31; 3,01] p=0,9579
Ausschlag	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,25; 9,06] p=0,6583	1,49 [0,26; 8,68] p=0,6597	0,70% [-2,40%; 3,70%] p=0,6578	1,49 [0,25; 8,90] p=0,6644
Dermatitis allergisch	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Erythematöser Hautausschlag	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Ausschlag makulo-papulös	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
SJS-TEN Overlap	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Hautfragilität	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Hautulkus	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Teleangiektasie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,24; 9,07] p=0,6627	1,48 [0,25; 8,71] p=0,6640	0,70% [-2,40%; 3,70%] p=0,6614	1,35 [0,23; 8,10] p=0,7417
Herzstillstand	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,90] p=0,9897	0,98 [0,06; 16,10] p=0,9897	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=0,9897	0,92 [0,06; 14,84] p=0,9546
Stauungsinsuffizienz	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Kardiopulmonales Versagen	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Tachyarrhythmia	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [-0,30%; 4,40%] p=0,0809	NA [NA; NA] NA
Lungenembolie	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [-0,30%; 4,40%] p=0,0809	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,18; 21,82] p=0,5708	1,98 [0,18; 22,09] p=0,5782	0,70% [-1,70%; 3,00%] p=0,5688	1,22 [0,11; 13,78] p=0,8730
Anämie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Neutropenie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,50 [0,03; 8,20] p=0,6296
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,33] p=0,9946	0,99 [0,15; 6,72] p=0,9946	0,00% [-2,70%; 2,70%] p=0,9946	1,00 [0,14; 7,13] p=0,9979
Katarakt	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 18,09] p=1,0000	1,00 [0,07; 14,21] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	1,05 [0,07; 16,78] p=0,9731
Trockenes Auge	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,06; 15,64] p=0,9925	0,99 [0,06; 15,49] p=0,9925	0,00% [-2,00%; 1,90%] p=0,9925	0,96 [0,06; 15,34] p=0,9761
Sehen verschwommen	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,07; 2,03] p=0,2441	0,39 [0,08; 2,00] p=0,2611	-2,10% [-5,70%; 1,50%] p=0,2436	0,33 [0,06; 1,70] p=0,1839
Appetit vermindert	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Hyperglykämie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,89 [0,06; 14,33] p=0,9331
Dehydration	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hyperphagie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Hypokaliämie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,40%; 0,50%] p=0,1525	NA [NA; NA] p=0,9977
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,05; 1,13] p=0,0501	0,25 [0,06; 1,13] p=0,0714	-4,20% [-8,50%; 0,00%] p=0,0490	0,22 [0,05; 1,05] p=0,0570
Muskuläre Schwäche	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,07; 2,04] p=0,2436	0,40 [0,08; 1,98] p=0,2597	-2,10% [-5,70%; 1,40%] p=0,2424	0,37 [0,07; 1,92] p=0,2380
Arthralgie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Bandscheibendegeneration	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Muskelatrophie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Muskuloskelettale Steifigkeit	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Osteoporose	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9984
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 16,15] p=0,9849	0,97 [0,06; 15,00] p=0,9847	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=0,9848	0,84 [0,05; 13,53] p=0,9019
Vertigo	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 16,15] p=0,9849	0,97 [0,06; 15,00] p=0,9847	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=0,9848	0,84 [0,05; 13,53] p=0,9019
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 18,30] p=1,0000	1,00 [0,07; 14,05] p=1,0000	0,00% [-1,80%; 1,80%] p=1,0000	0,82 [0,05; 13,24] p=0,8866
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Leberversagen	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,52] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,48] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,87 [0,05; 14,07] p=0,9246
Radiusfraktur	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Sturz	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,94 [0,06; 15,05] p=0,9658
Alaninaminotransferase erhöht	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Gewicht erniedrigt	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Akute Nierenschädigung	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-5,60%; -0,10%] p=0,0420	NA [NA; NA] p=0,9949

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Tiefe Beinvenenthrombose	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Hypovolämischer Schock	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Orthostasesyndrom	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,40%; 0,50%] p=0,1525	NA [NA; NA] p=0,9964

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

Tabelle 4-91: 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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1178	0,37 [0,10; 1,35] p=0,1334	-3,50% [-8,00%; 0,90%] p=0,1162	0,30 [0,08; 1,13] p=0,0759
Demenz	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Demenz vom Alzheimerstyp	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Periphere sensorische Neuropathie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,15] p=0,3092	0,33 [0,03; 3,13] p=0,3325	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3067	0,30 [0,03; 2,87] p=0,2941
Hirnstamminfarkt	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Hypästhesie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9984
Periphere sensomotorische Neuropathie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,30%; 0,50%] p=0,1544	NA [NA; NA] p=0,9964
Radikulopathie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,14; 6,96] p=0,9801	0,97 [0,14; 7,00] p=0,9802	0,00% [-2,80%; 2,70%] p=0,9801	0,76 [0,11; 5,47] p=0,7891
Pneumonie	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Atemwegsinfektion	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Zahninfektion	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9984
Tuberkulose	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,06; 1,61] p=0,1452	0,33 [0,07; 1,61] p=0,1695	-2,80% [-6,70%; 1,00%] p=0,1452	0,25 [0,05; 1,27] p=0,0948
Myelodysplastisches Syndrom	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
Übergangszellkarzinom	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,90] p=0,9897	0,98 [0,06; 16,10] p=0,9897	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=0,9897	0,81 [0,05; 13,22] p=0,8832
Adenokarzinom des Kolons	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Cholangiokarzinom	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Neubildung der Lunge bösartig	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Malignes Melanom Stadium III	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,06; 15,63] p=0,9925	0,99 [0,06; 15,49] p=0,9925	0,00% [-2,00%; 1,90%] p=0,9925	0,91 [0,06; 14,47] p=0,9436
Stauungsinsuffizienz	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Tachyarrhythmia	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,47] p=0,5566	0,49 [0,04; 5,41] p=0,5646	-0,70% [-3,10%; 1,70%] p=0,5578	0,33 [0,03; 3,68] p=0,3659
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asthenie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9986
Ödem peripher	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,52] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,48] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,96 [0,06; 15,35] p=0,9761
Muskuläre Schwäche	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,60 [0,04; 9,79] p=0,7177
Schlaflosigkeit	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Affekterkrankung	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9986
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Akute Nierenschädigung	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Neutropenie	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-4,50%; 0,30%] p=0,0804	NA [NA; NA] p=0,9972
Diarrhö	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,30%; 0,50%] p=0,1558	NA [NA; NA] p=0,9977
Zahnschmerzen	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Gewicht erniedrigt	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-5,50%; -0,10%] p=0,0424	NA [NA; NA] p=0,9968
Ausschlag	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,40%; 0,50%] p=0,1539	NA [NA; NA] p=0,9964
SJS-TEN Overlap	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Hautulkus	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984
Orthostasesyndrom	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3129	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie CEPHEUS 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.

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Für die *UE von besonderem Interesse* werden jeweils nur die 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 4.1.1.1.1.1.1 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten Standardised MedDRA Queries (SMQ) oder Begriff hoher Ebene (High-Level Term; HLT) finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.1.1.1.1.1.1

Infusionsreaktion

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion ^e	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [0,50%; 6,50%] p=0,0226	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
CEPHEUS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 – Infusionsreaktion ^e	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd 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: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschte Ereignisse vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

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 *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (3,5%). 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 1 Ereignis (0,7%). 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 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 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 - Infusionsreaktionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

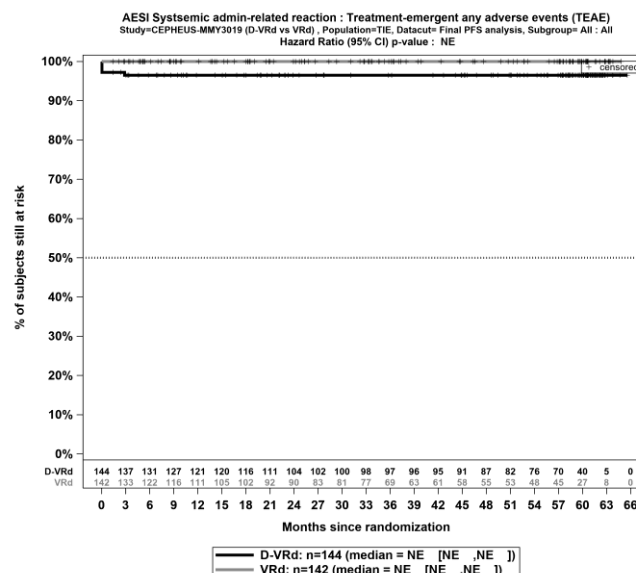


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

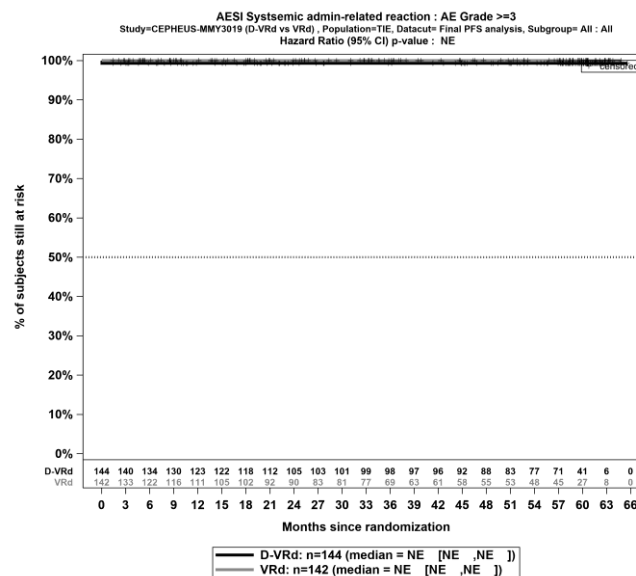


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

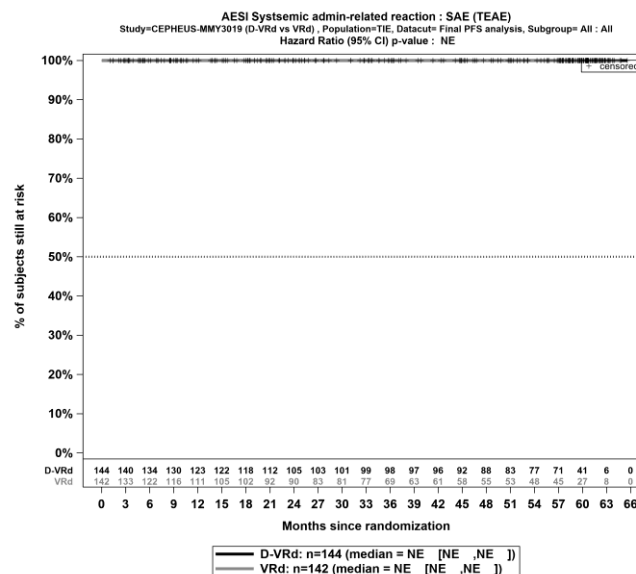


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

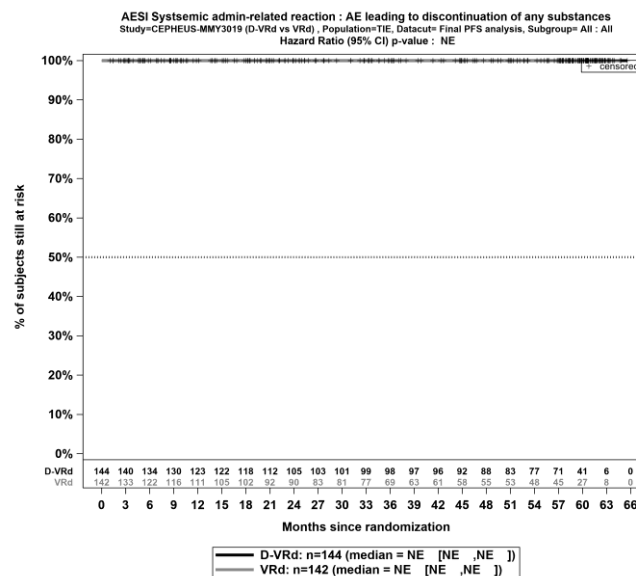


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

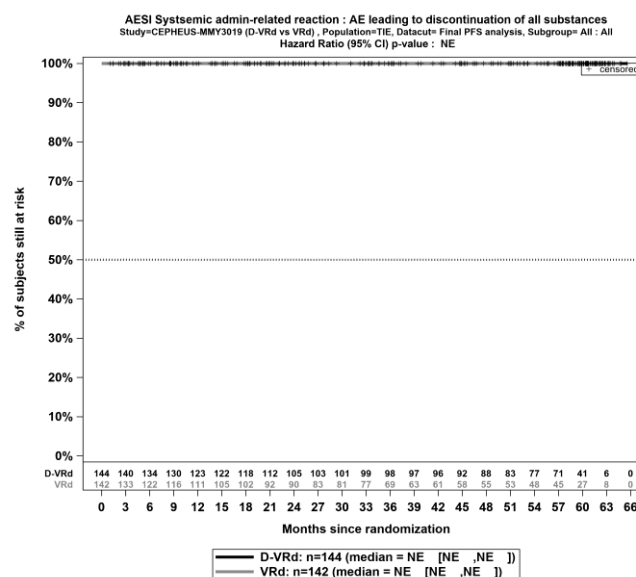


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^{a, c}	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [6,00%; 16,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. e: Die UE von besonderem Interesse - Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle werden im Kontrollarm nicht erhoben. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

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 *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (11,1%). 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 - 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 - 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 - 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 - Reaktionen an der Injektionsstelle* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

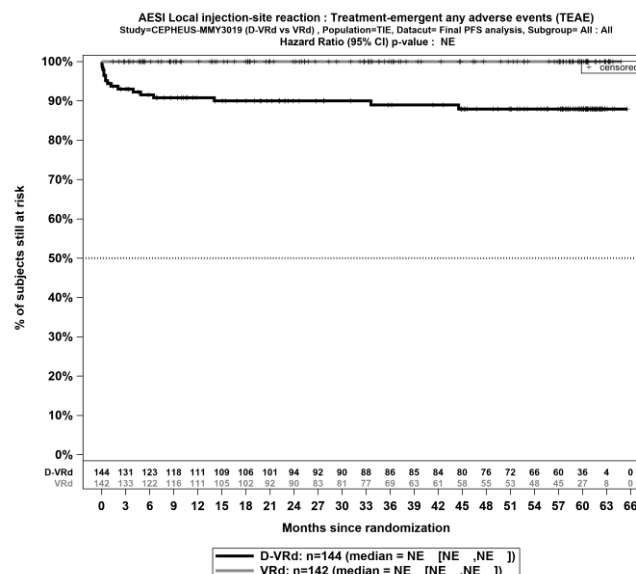


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

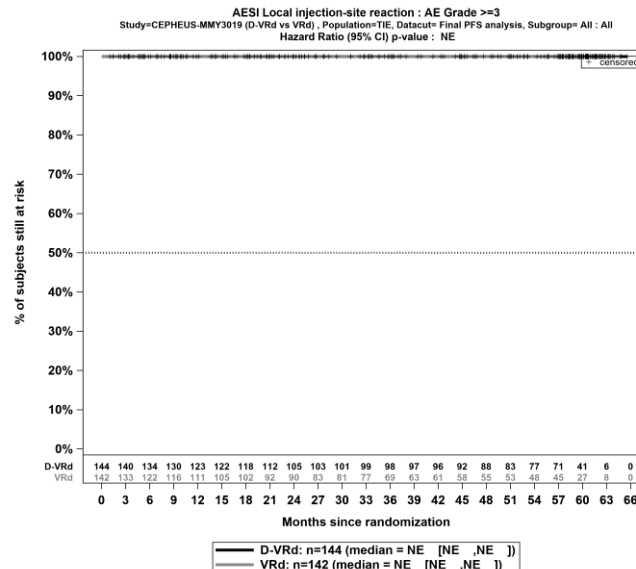


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

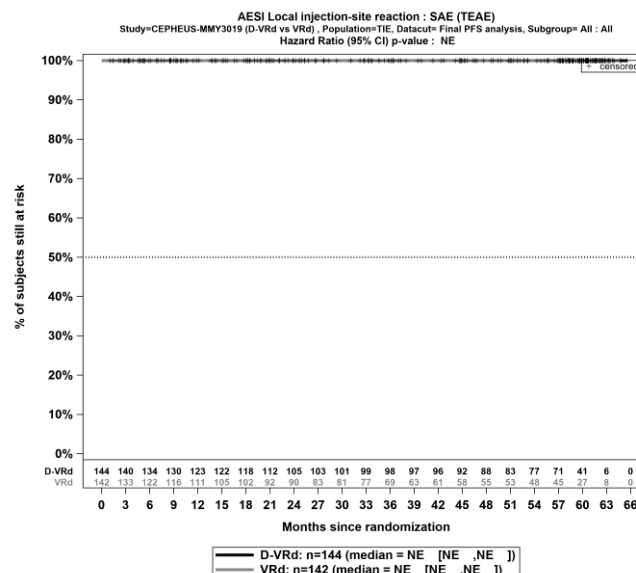


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

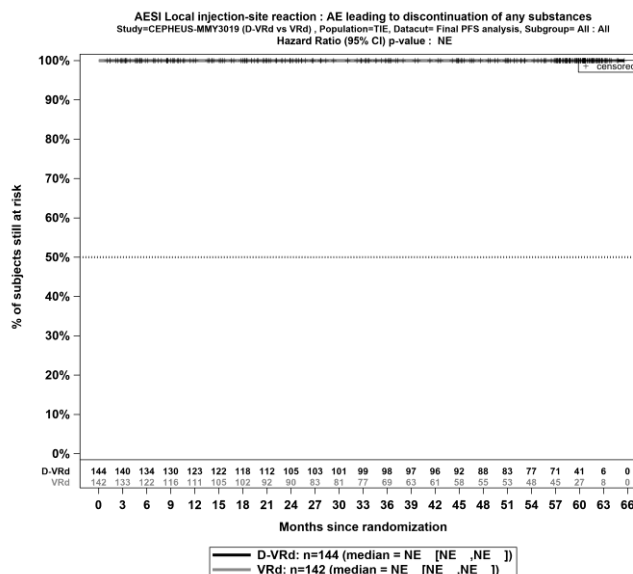


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

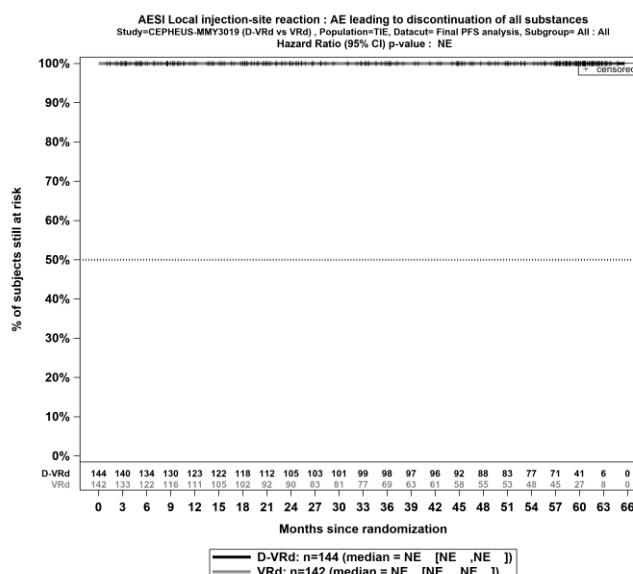


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

PT-Aggregation Zytopenie

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Zytopenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Zytopenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	117/144 (81,3%)	1,12 [0,69; 1,87]	94/142 (66,2%)	5,09 [1,48; 16,89]	2,21 [1,28; 3,80] p=0,0041	1,23 [1,06; 1,41] p=0,0046	15,00% [5,00%; 25,10%] p=0,0034	1,40 [1,06; 1,86] p=0,0191
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	93/144 (64,6%)	2,79 [1,18; 11,66]	77/142 (54,2%)	22,57 [11,07; 38,80]	1,55 [0,96; 2,52] p=0,0746	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0748	10,30% [-0,90%; 21,40%] p=0,0711	1,33 [0,98; 1,81] p=0,0701
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,59; 4,78] p=0,3231	1,63 [0,61; 4,37] p=0,3306	2,70% [-2,60%; 8,00%] p=0,3225	1,51 [0,55; 4,18] p=0,4218
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,18; 21,82] p=0,5708	1,98 [0,18; 22,09] p=0,5782	0,70% [-1,70%; 3,00%] p=0,5688	1,22 [0,11; 13,78] p=0,8730
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - Zytopenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* im Behandlungsarm 117 Ereignisse (81,3%) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (66,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,21 [1,28; 3,80]; p=0,0041), das Relative Risiko (RR=1,23 [1,06; 1,41]; p=0,0046) und die Risikodifferenz (RD=15,00% [5,00%; 25,10%]; p=0,0034) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,12 Monate im Behandlungsarm und 5,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,40 [1,06; 1,86]; p=0,0191).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* im Behandlungsarm 93 Ereignisse (64,6%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (54,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate im Behandlungsarm und 22,57 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,98; 1,81]; p=0,0701).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (6,9%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (4,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,51 [0,55; 4,18]; p=0,4218).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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=1,22 [0,11; 13,78]; p=0,8730).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

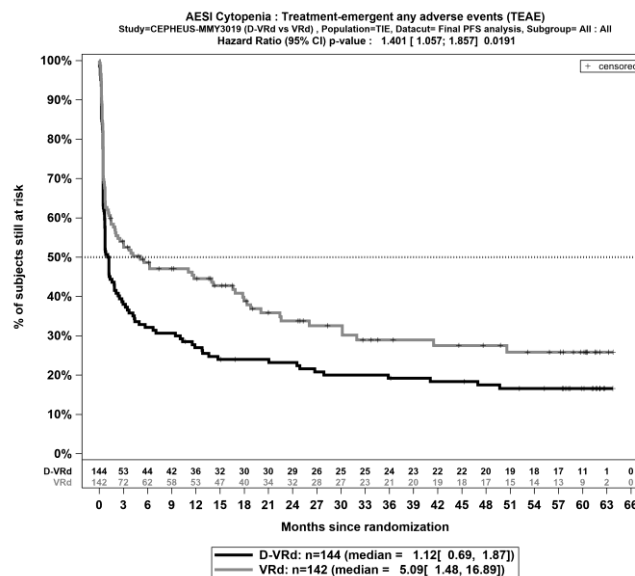


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

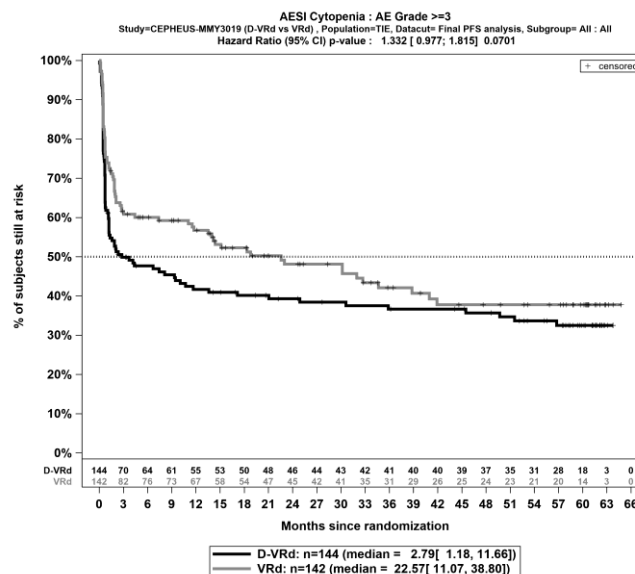


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

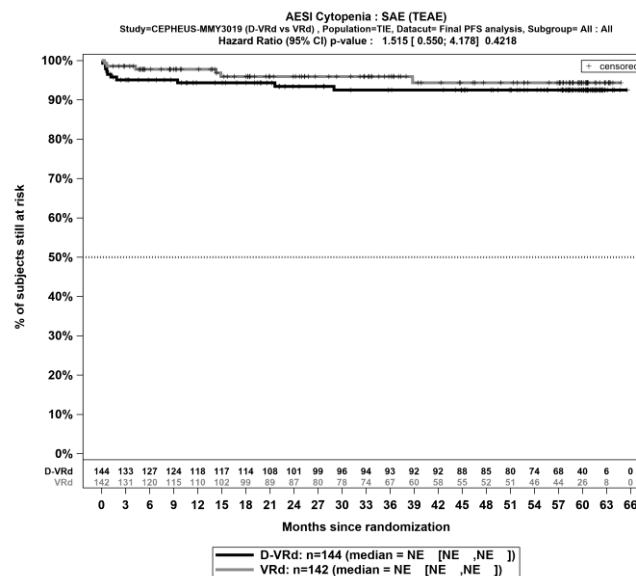


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

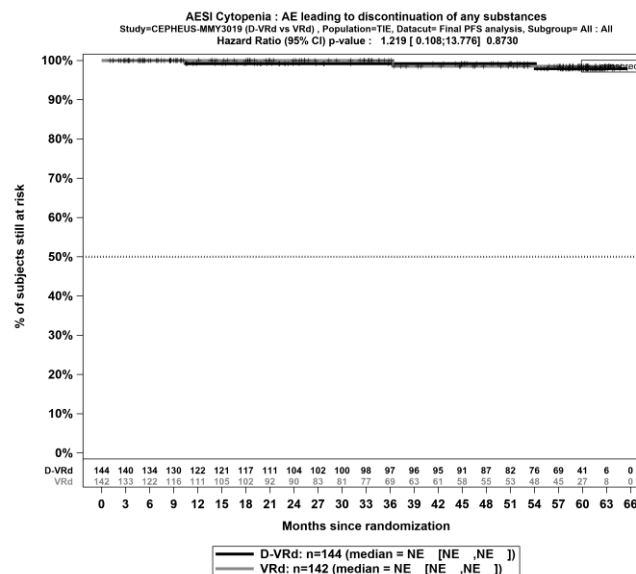


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

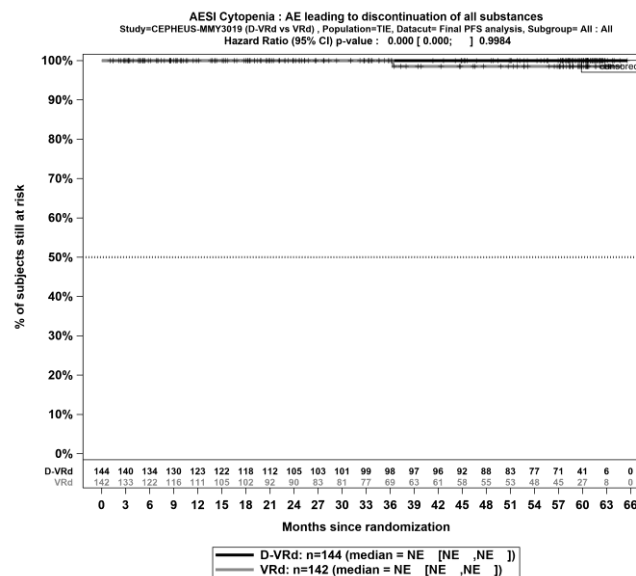


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (alle *Therapiekomponenten*) – *UE* von besonderem Interesse – *PT Aggregation* Zytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT-Aggregation Neutropenie

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Neutropenie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Neutropenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	82/144 (56,9%)	21,06 [6,67; 41,36]	57/142 (40,1%)	NA [19,05; NA]	1,98 [1,23; 3,17] p=0,0047	1,42 [1,11; 1,81] p=0,0053	16,80% [5,40%; 28,20%] p=0,0039	1,53 [1,09; 2,16] p=0,0149
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
CEPHEUS	64/144 (44,4%)	NA [24,90; NA]	46/142 (32,4%)	NA [40,97; NA]	1,68 [1,03; 2,73] p=0,0364	1,37 [1,02; 1,85] p=0,0373	12,00% [0,90%; 23,10%] p=0,0335	1,42 [0,97; 2,08] p=0,0738
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,28; 6,09] p=0,7288	1,29 [0,30; 5,56] p=0,7277	0,60% [-2,90%; 4,20%] p=0,7268	1,21 [0,27; 5,44] p=0,8040
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-1,90%; 1,90%] p=1,0000	0,50 [0,03; 8,20] p=0,6296
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - Neutropenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (56,9%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (40,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,98 [1,23; 3,17]; p=0,0047), das Relative Risiko (RR=1,42 [1,11; 1,81]; p=0,0053) und die Risikodifferenz (RD=16,80% [5,40%; 28,20%]; p=0,0039) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,06 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,53 [1,09; 2,16]; p=0,0149).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 64 Ereignisse (44,4%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (32,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,68 [1,03; 2,73]; p=0,0364), das Relative Risiko (RR=1,37 [1,02; 1,85]; p=0,0373) und die Risikodifferenz (RD=12,00% [0,90%; 23,10%]; p=0,0335) 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 [0,97; 2,08]; p=0,0738).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,1%). 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=1,21 [0,27; 5,44]; p=0,8040).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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=0,50 [0,03; 8,20]; p=0,6296).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

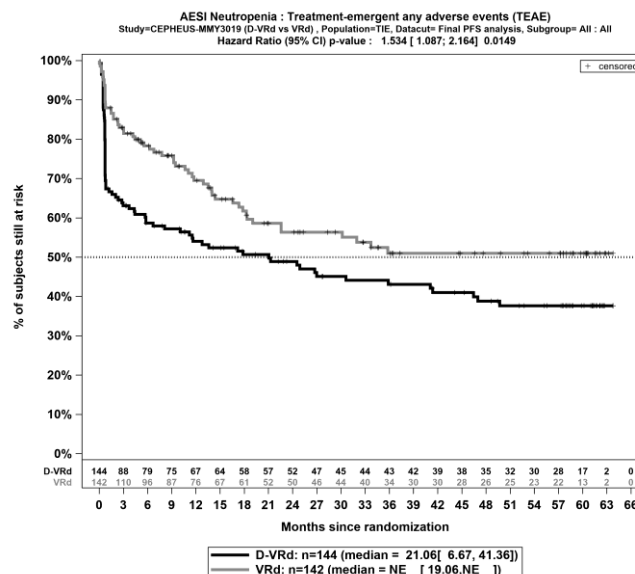


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

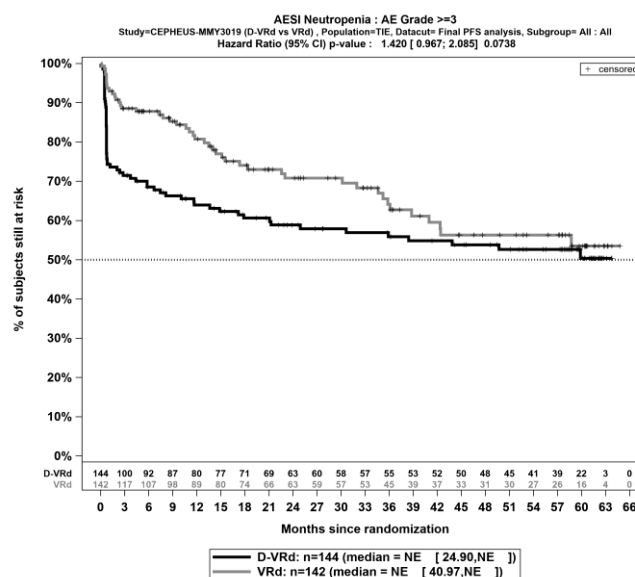


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

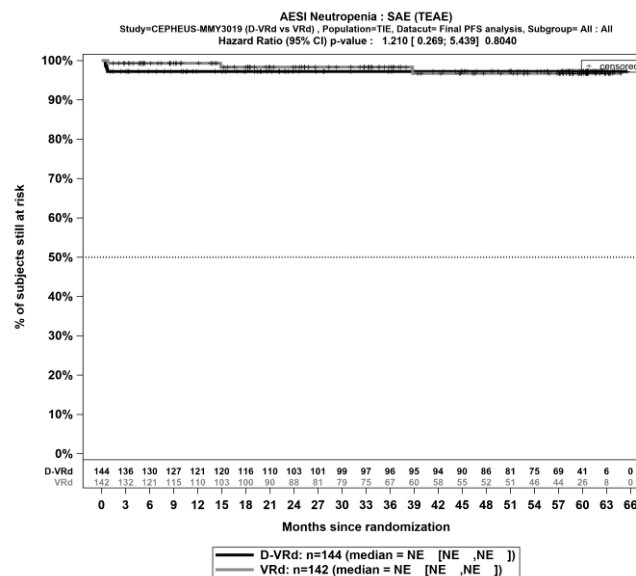


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

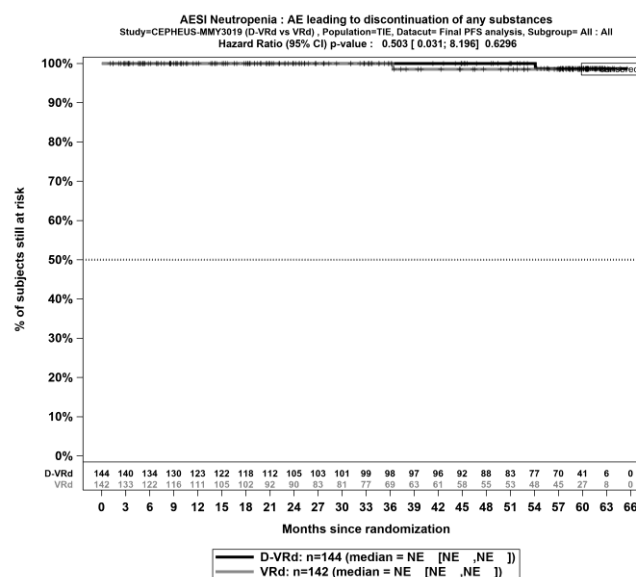


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

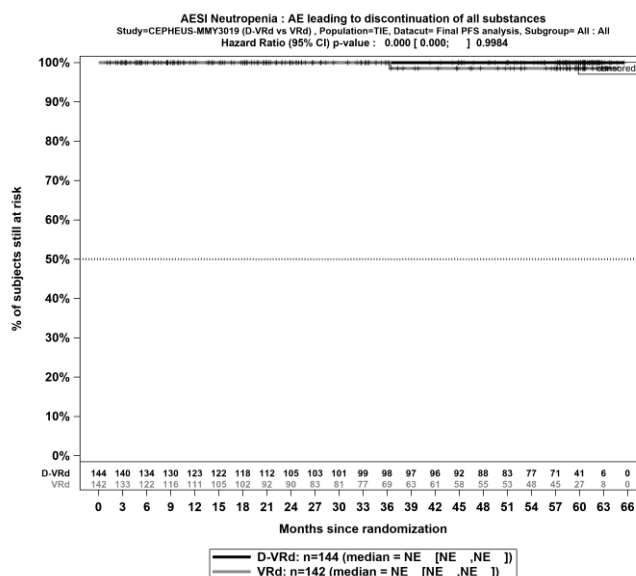


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – PT Aggregation Neutropenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT-Aggregation Anämie

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Anämie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	52/144 (36,1%)	NA [55,95; NA]	47/142 (33,1%)	NA [50,59; NA]	1,14 [0,70; 1,85] p=0,5997	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6019	2,90% [-8,10%; 14,00%] p=0,6015	1,03 [0,69; 1,53] p=0,8947
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,47; 2,01] p=0,9468	0,98 [0,54; 1,77] p=0,9464	-0,30% [-7,70%; 7,20%] p=0,9464	0,91 [0,47; 1,75] p=0,7683
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,36; 10,90] p=0,4244	1,98 [0,36; 10,90] p=0,4347	1,40% [-2,00%; 4,70%] p=0,4224	1,77 [0,32; 9,71] p=0,5088
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3184	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – Anämie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (36,1%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (33,1%). 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=1,03 [0,69; 1,53]; p=0,8947).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (12,5%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (12,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,47; 1,75]; p=0,7683).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,77 [0,32; 9,71]; p=0,5088).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im 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 (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation 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.

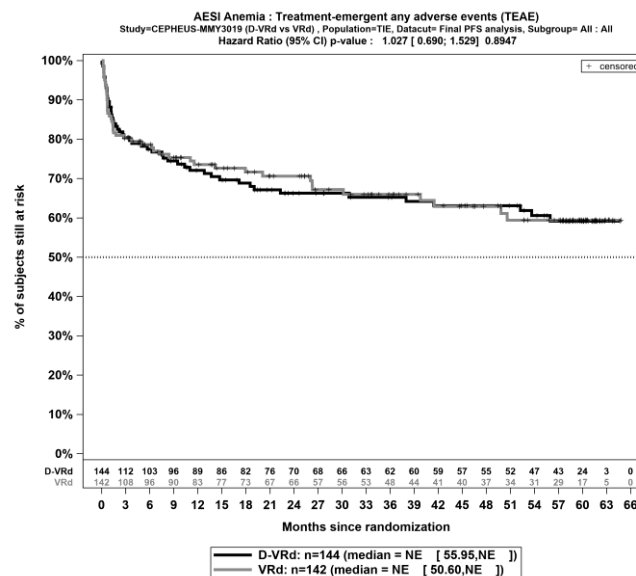


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

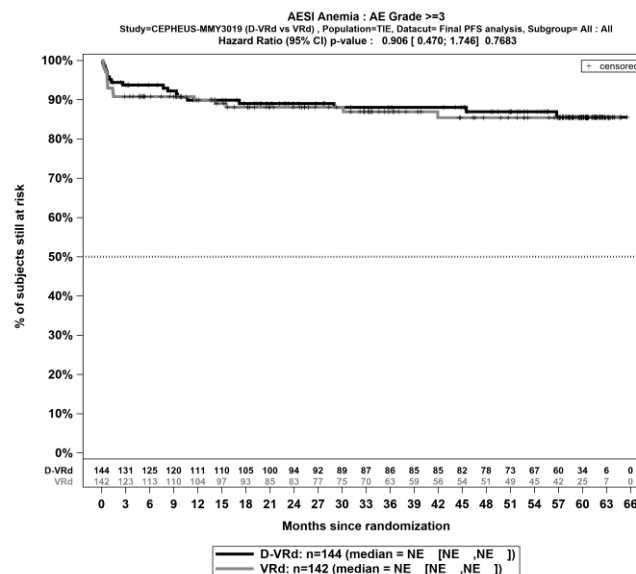


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

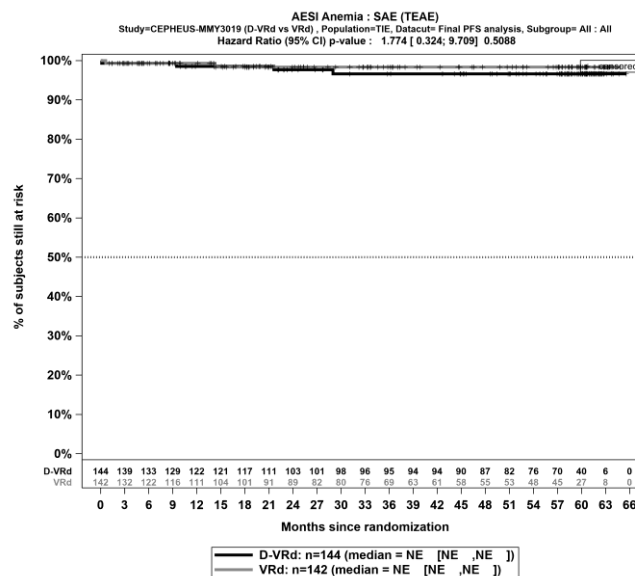


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

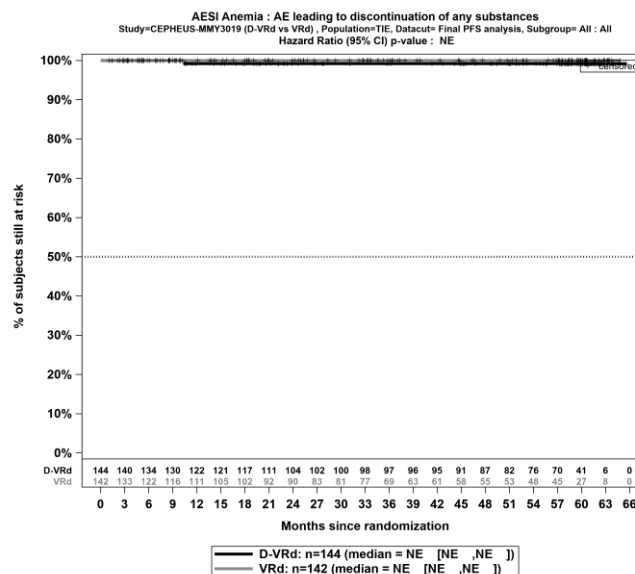


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

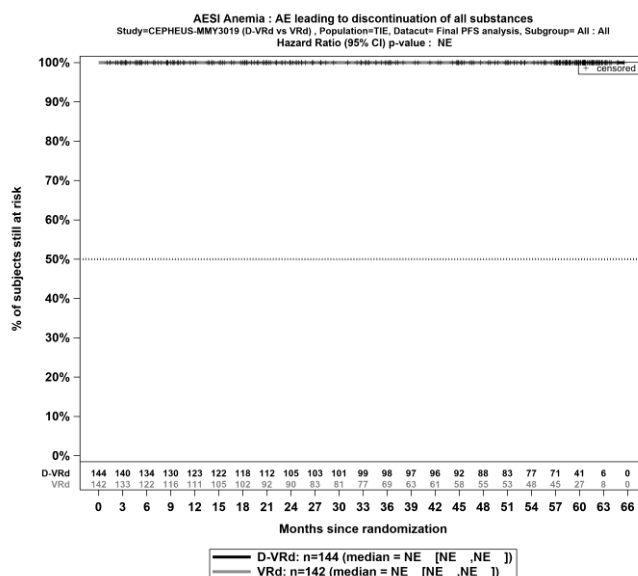


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT-Aggregation Thrombozytopenie

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Thrombozytopenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	70/144 (48,6%)	51,94 [3,25; NA]	51/142 (35,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,05; 2,75] p=0,0295	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0312	12,60% [1,40%; 23,80%] p=0,0278	1,42 [0,98; 2,06] p=0,0633
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	44/144 (30,6%)	NA [NA; NA]	33/142 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,86; 2,54] p=0,1596	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1595	7,20% [-2,70%; 17,20%] p=0,1550	1,40 [0,88; 2,22] p=0,1514
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,35; 11,34] p=0,4258	1,95 [0,37; 10,38] p=0,4345	1,30% [-1,90%; 4,60%] p=0,4225	1,85 [0,34; 10,13] p=0,4762
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 - Thrombozytopenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 70 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (35,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,70 [1,05; 2,75]; p=0,0295), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,03; 1,77]; p=0,0312) und die Risikodifferenz (RD=12,60% [1,40%; 23,80%]; p=0,0278) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 51,94 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [0,98; 2,06]; p=0,0633).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 44 Ereignisse (30,6%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (23,2%). 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=1,40 [0,88; 2,22]; p=0,1514).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,85 [0,34; 10,13]; p=0,4762).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

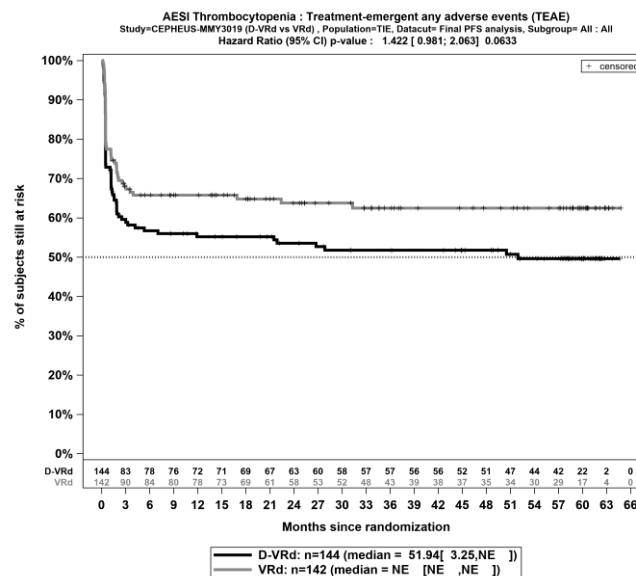


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

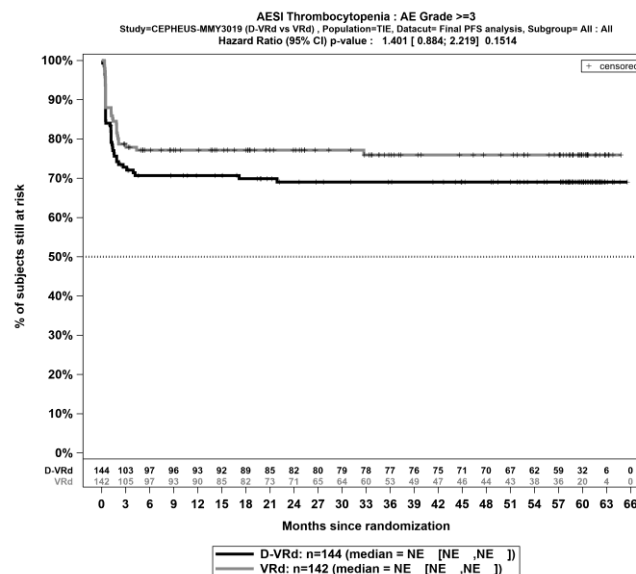


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS*

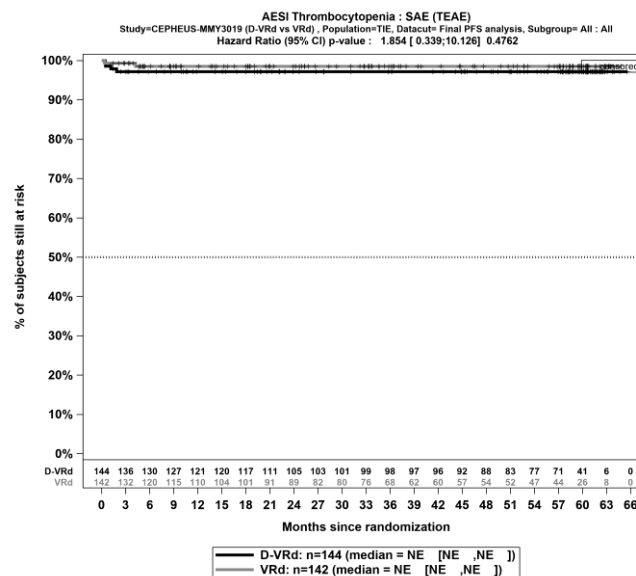


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

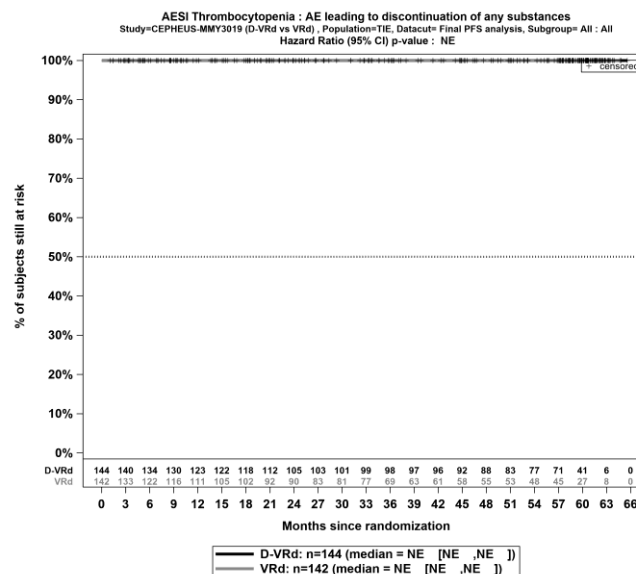


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

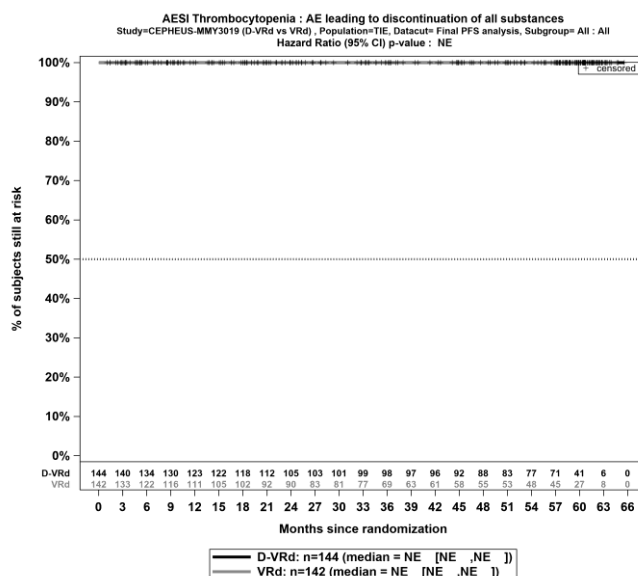


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT-Aggregation Lymphopenie

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,71; 2,63] p=0,3504	1,30 [0,75; 2,23] p=0,3504	4,00% [-4,30%; 12,20%] p=0,3471	1,34 [0,73; 2,44] p=0,3402
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,54; 2,46] p=0,7249	1,13 [0,57; 2,22] p=0,7239	1,30% [-5,80%; 8,30%] p=0,7236	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6898
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 Lymphopenie	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (13,4%). 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=1,34 [0,73; 2,44]; p=0,3402).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (9,9%). 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=1,16 [0,56; 2,38]; p=0,6898).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation 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.

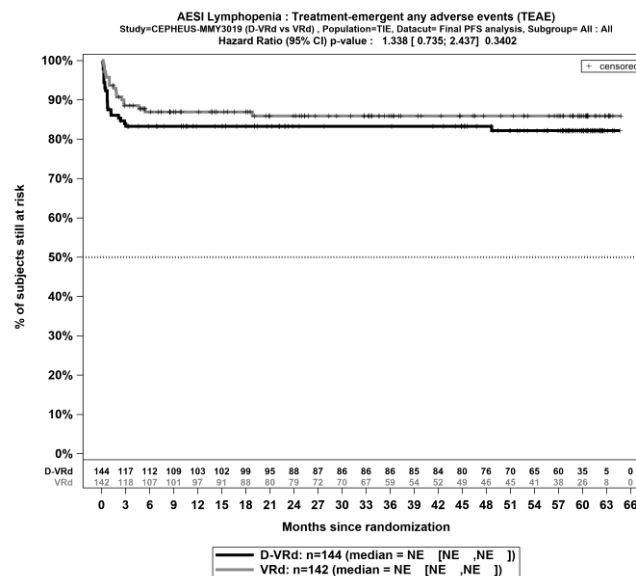


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

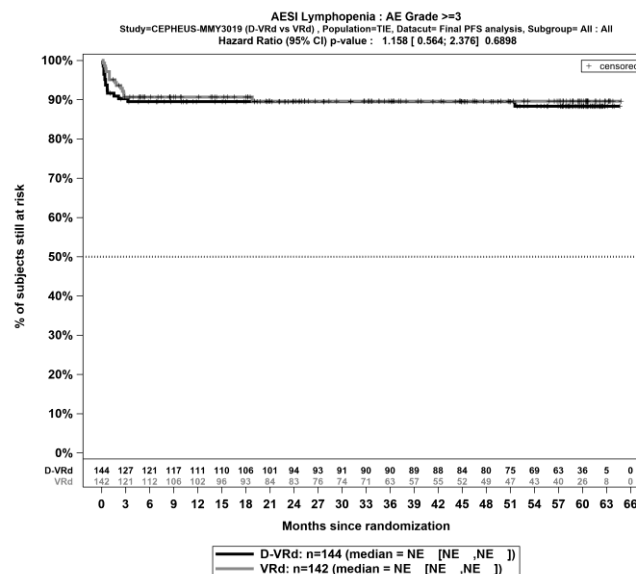


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

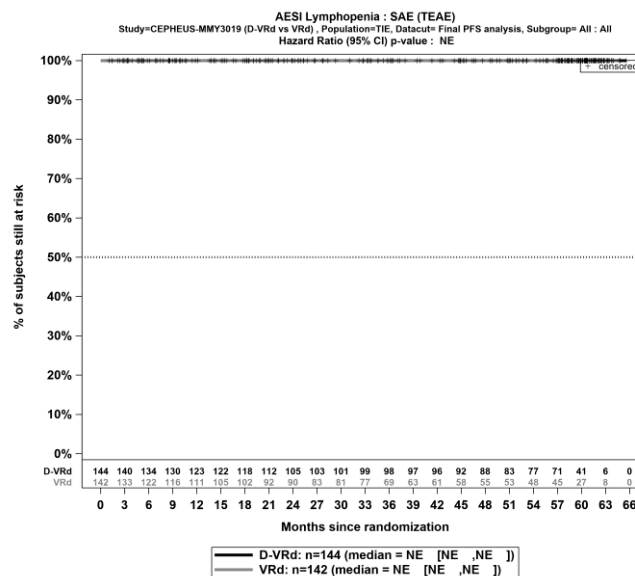


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

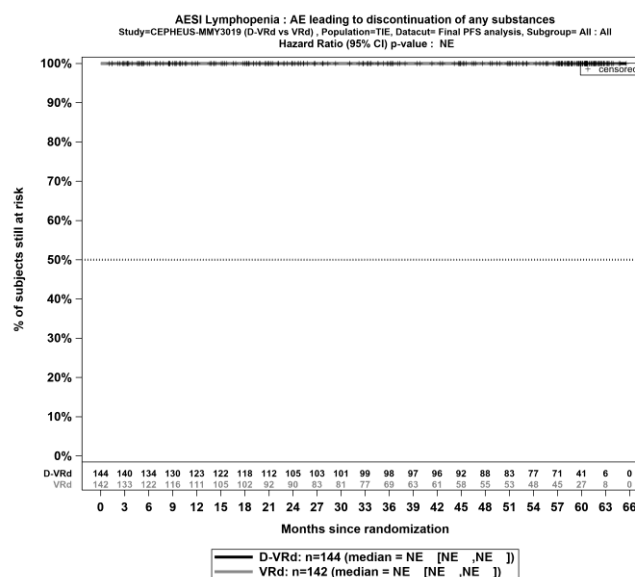


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

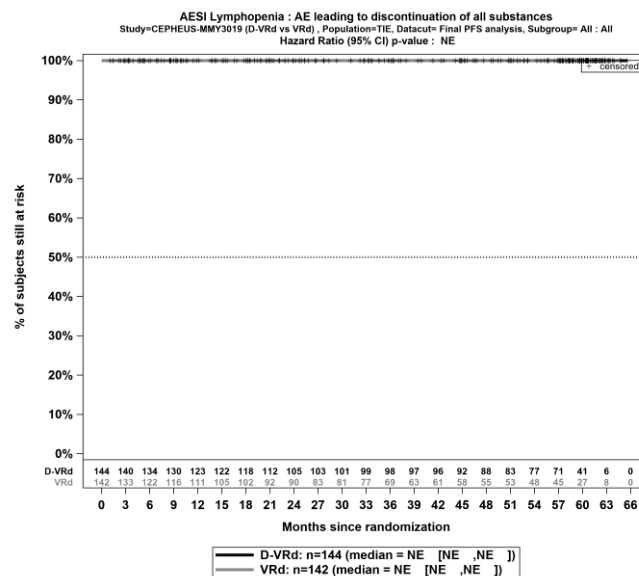


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (alle *Therapiekomponenten*) – *UE* von besonderem Interesse – *PT-Aggregation Lymphopenie*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

SMQ Blutungen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	50/144 (34,7%)	62,78 [52,40; NA]	44/142 (31,0%)	NA [41,10; NA]	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5118	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5140	3,60% [-7,30%; 14,50%] p=0,5133	0,95 [0,63; 1,42] p=0,7911
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,25; 8,87] p=0,6677	1,47 [0,25; 8,63] p=0,6695	0,70% [-2,40%; 3,70%] p=0,6678	1,14 [0,19; 6,89] p=0,8846
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	3,92 [0,44; 34,59] p=0,1833	3,92 [0,45; 34,47] p=0,2187	2,10% [-1,00%; 5,10%] p=0,1809	2,98 [0,33; 26,81] p=0,3299
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 – SMQ Blutungen	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (34,7%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (31,0%). 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 62,78 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,63; 1,42]; p=0,7911).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,19; 6,89]; p=0,8846).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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=2,98 [0,33; 26,81]; p=0,3299).

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 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 - SMQ Blutungen* 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.

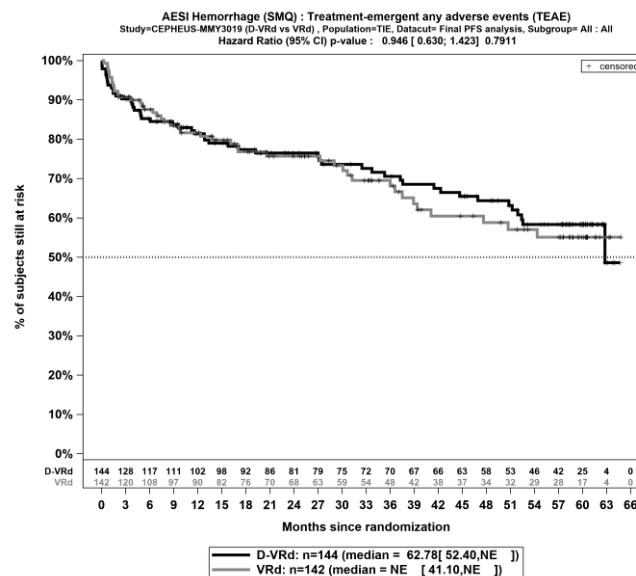


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

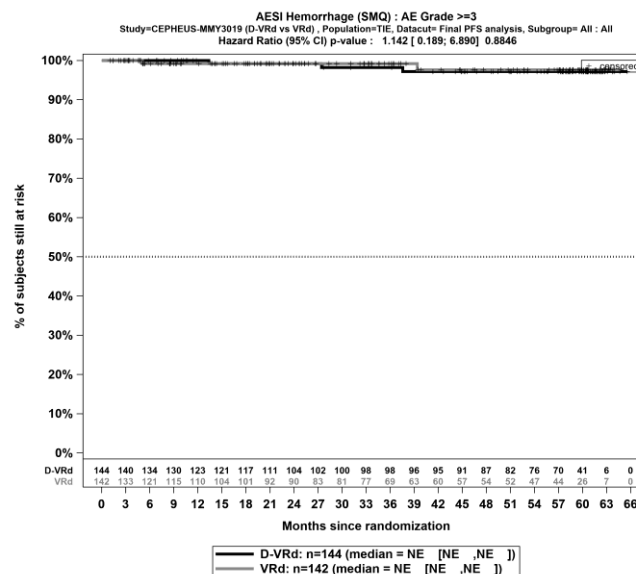


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

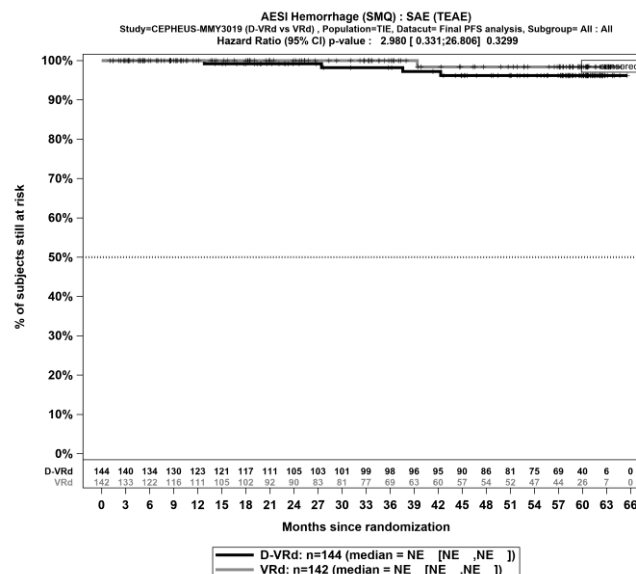


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

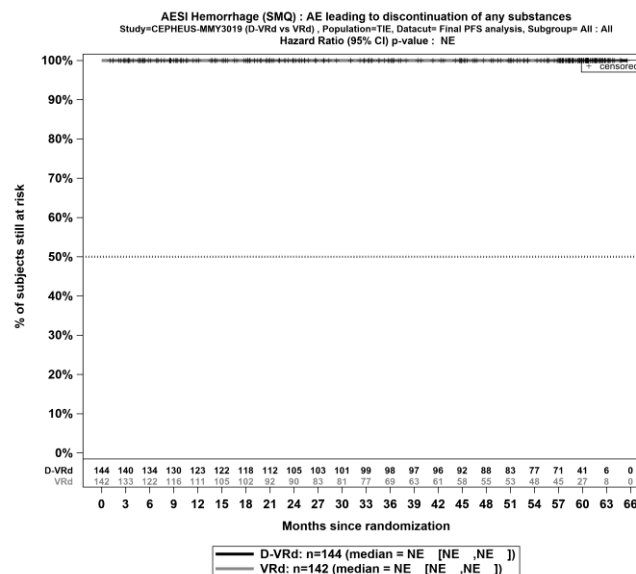


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

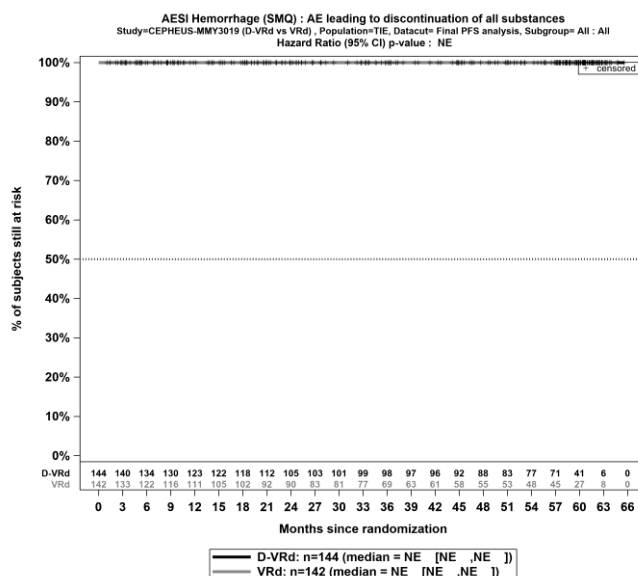


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	134/144 (93,1%)	2,66 [2,04; 3,12]	120/142 (84,5%)	3,98 [2,56; 5,09]	2,50 [1,13; 5,52] p=0,0208	1,10 [1,01; 1,20] p=0,0221	8,60% [1,40%; 15,80%] p=0,0195	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0208
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
CEPHEUS	57/144 (39,6%)	NA [52,20; NA]	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,86; 2,24] p=0,1680	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1766	7,90% [-3,40%; 19,20%] p=0,1724	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6213
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	55/144 (38,2%)	NA [51,25; NA]	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,81; 2,11] p=0,2531	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2670	6,50% [-4,90%; 17,80%] p=0,2637	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7308
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,54; 3,31] p=0,5279	1,31 [0,57; 2,99] p=0,5265	1,90% [-4,00%; 7,90%] p=0,5241	1,04 [0,44; 2,47] p=0,9325
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,14; 6,96] p=0,9801	0,97 [0,14; 7,00] p=0,9802	0,00% [-2,80%; 2,70%] p=0,9801	0,76 [0,11; 5,47] p=0,7891

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 134 Ereignisse (93,1%) und im Kontrollarm 120 Ereignisse (84,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,50 [1,13; 5,52]; p=0,0208), das Relative Risiko (RR=1,10 [1,01; 1,20]; p=0,0221) und die Risikodifferenz (RD=8,60% [1,40%; 15,80%]; p=0,0195) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,66 Monate im Behandlungsarm und 3,98 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208).

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 57 Ereignisse (39,6%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (31,7%). 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 [0,74; 1,64]; p=0,6213).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* im Behandlungsarm 55 Ereignisse (38,2%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (31,7%). 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=1,07 [0,72; 1,59]; p=0,7308).

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 12 Ereignisse (8,3%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,44; 2,47]; p=0,9325).

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 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,11; 5,47]; p=0,7891).

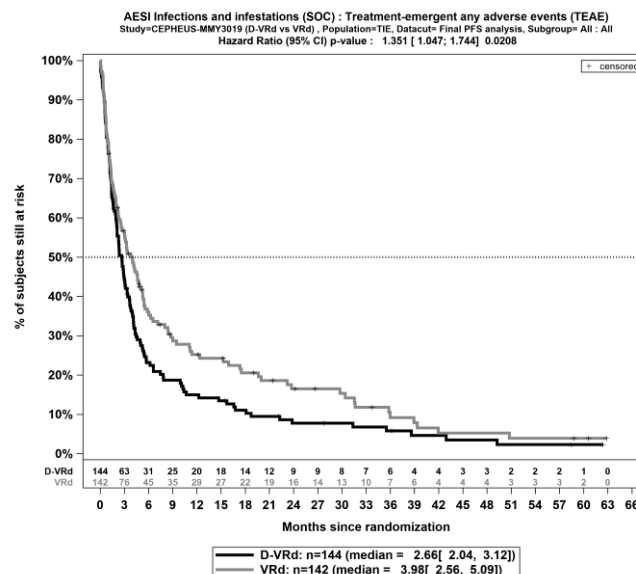


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

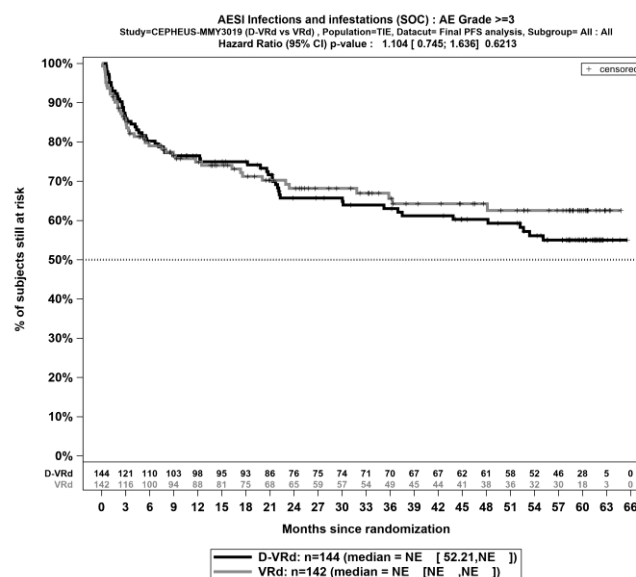


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

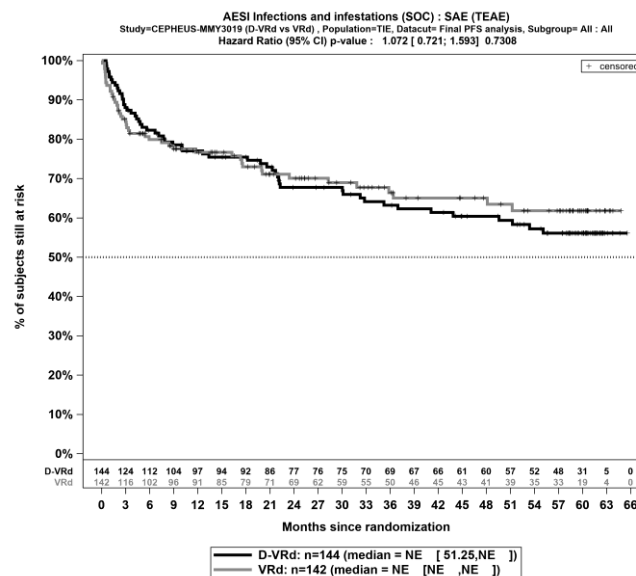


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

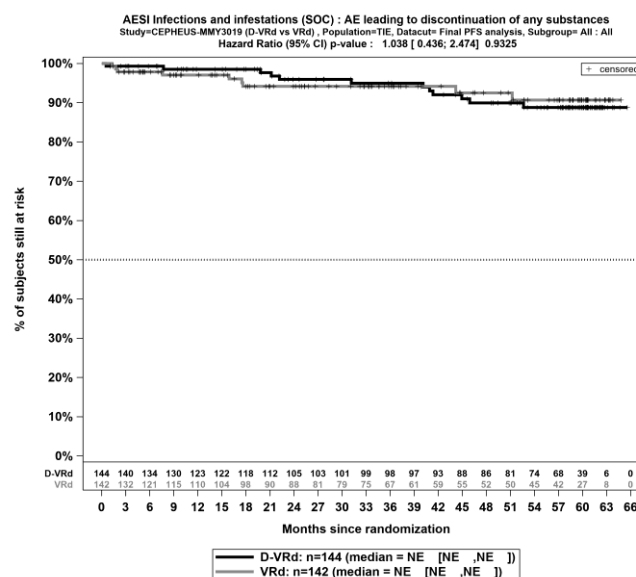


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

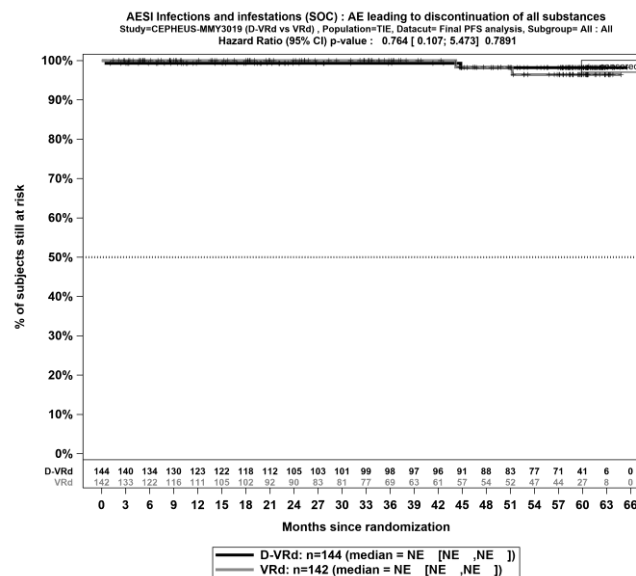


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (*alle Therapiekomponenten*) – *UE* von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT-Aggregation Virusinfektion

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Virusinfektion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektion	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	82/144 (56,9%)	35,91 [33,15; 39,26]	51/142 (35,9%)	47,97 [36,37; NA]	2,37 [1,47; 3,83] p=0,0003	1,59 [1,22; 2,06] p=0,0005	21,10% [9,80%; 32,40%] p=0,0002	1,49 [1,05; 2,11] p=0,0270
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
CEPHEUS	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,89; 3,57] p=0,0926	1,69 [0,90; 3,17] p=0,1022	6,80% [-1,20%; 14,70%] p=0,0942	1,42 [0,73; 2,75] p=0,2965
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,94; 3,71] p=0,0673	1,76 [0,94; 3,29] p=0,0768	7,50% [-0,60%; 15,50%] p=0,0689	1,52 [0,79; 2,94] p=0,2079
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	7/144 (4,9%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,69 [0,73; 18,69] p=0,0950	3,41 [0,74; 15,80] p=0,1169	3,40% [-0,50%; 7,40%] p=0,0903	2,82 [0,58; 13,59] p=0,1969
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 Virusinfektion	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (56,9%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (35,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,37 [1,47; 3,83]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=1,59 [1,22; 2,06]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=21,10% [9,80%; 32,40%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 35,91 Monate im Behandlungsarm und 47,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,49 [1,05; 2,11]; p=0,0270).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (9,9%). 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=1,42 [0,73; 2,75]; p=0,2965).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (9,9%). 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=1,52 [0,79; 2,94]; p=0,2079).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (4,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,82 [0,58; 13,59]; p=0,1969).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen* 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.

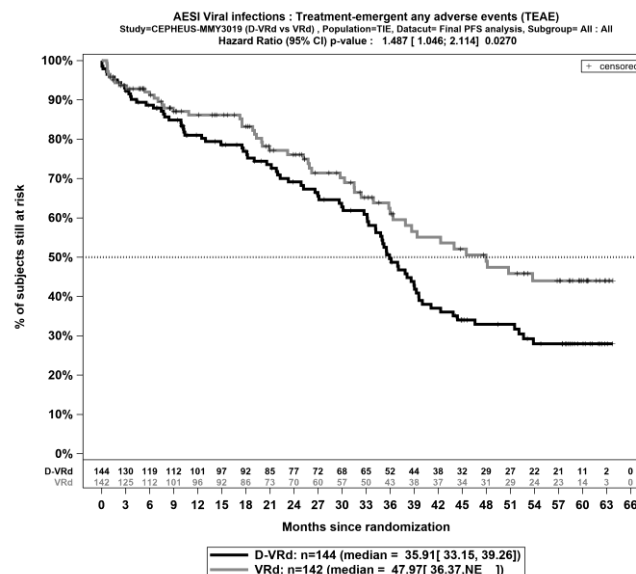


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion, ASZT-ungeeignete Safety-Population*, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

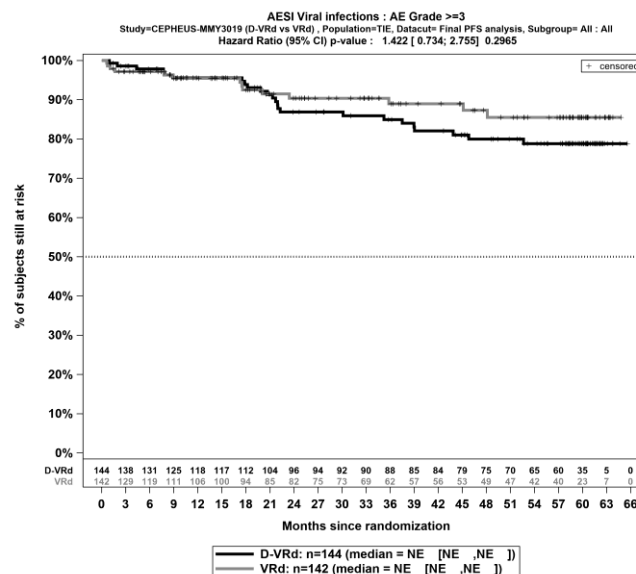


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion, ASZT-ungeeignete Safety-Population*, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

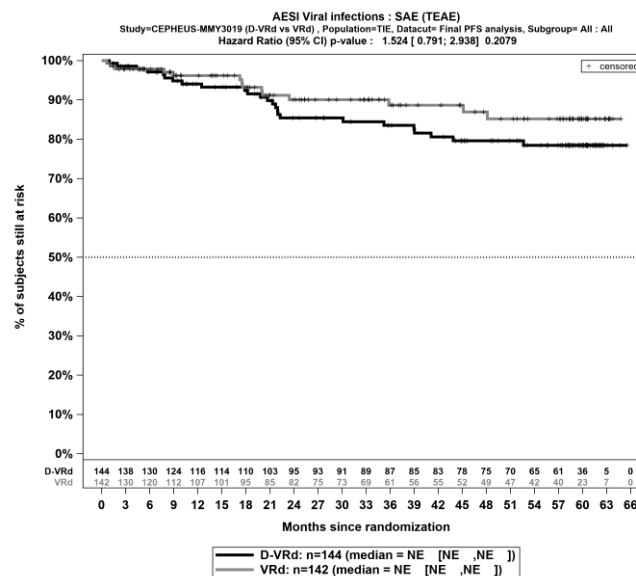


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

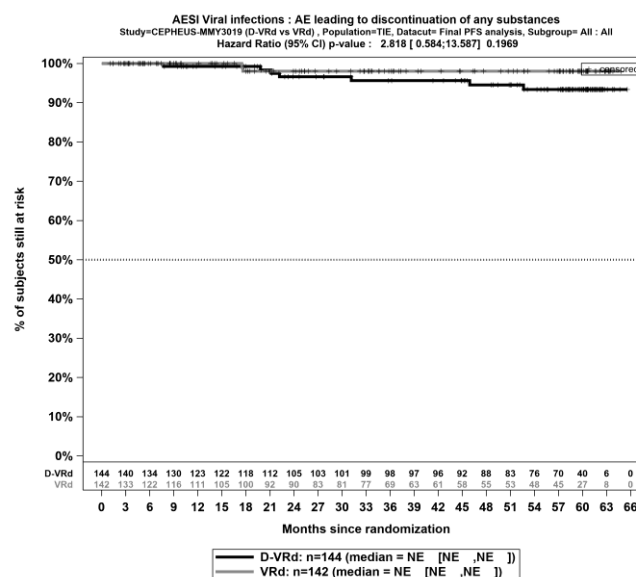


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

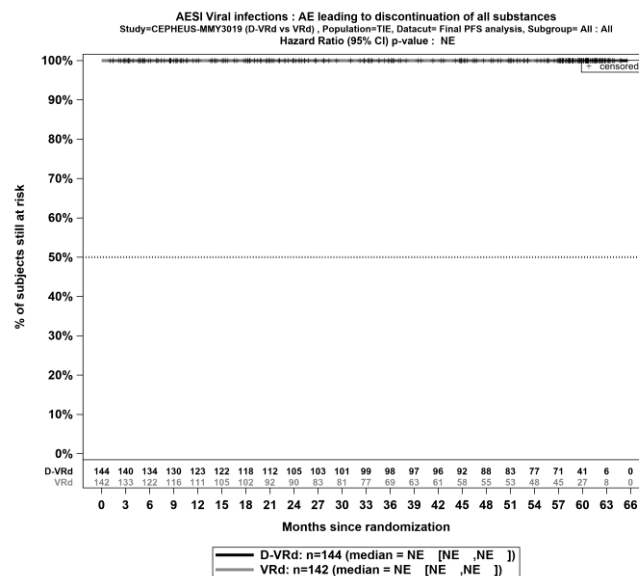


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT-Aggregation COVID-19

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation COVID-19* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	55/144 (38,2%)	51,52 [39,56; NA]	28/142 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,45; 4,21] p=0,0005	1,94 [1,31; 2,88] p=0,0010	18,50% [8,10%; 28,90%] p=0,0005	1,60 [1,01; 2,53] p=0,0435
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,06; 5,89] p=0,0291	2,34 [1,05; 5,20] p=0,0374	7,50% [0,80%; 14,30%] p=0,0287	1,91 [0,83; 4,37] p=0,1252
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,96; 4,98] p=0,0532	2,08 [0,96; 4,49] p=0,0623	6,80% [-0,10%; 13,80%] p=0,0528	1,70 [0,77; 3,76] p=0,1919
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,15 [0,60; 16,49] p=0,1568	2,92 [0,62; 13,86] p=0,1763	2,70% [-1,00%; 6,50%] p=0,1514	2,41 [0,48; 11,96] p=0,2822
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 COVID-19	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19* im Behandlungsarm 55 Ereignisse (38,2%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (19,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,47 [1,45; 4,21]; p=0,0005), das Relative Risiko (RR=1,94 [1,31; 2,88]; p=0,0010) und die Risikodifferenz (RD=18,50% [8,10%; 28,90%]; p=0,0005) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 51,52 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,60 [1,01; 2,53]; p=0,0435).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (13,2%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (5,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,50 [1,06; 5,89]; p=0,0291), das Relative Risiko (RR=2,34 [1,05; 5,20]; p=0,0374) und die Risikodifferenz (RD=7,50% [0,80%; 14,30%]; p=0,0287) 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=1,91 [0,83; 4,37]; p=0,1252).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (13,2%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,77; 3,76]; p=0,1919).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,2%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,41 [0,48; 11,96]; p=0,2822).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

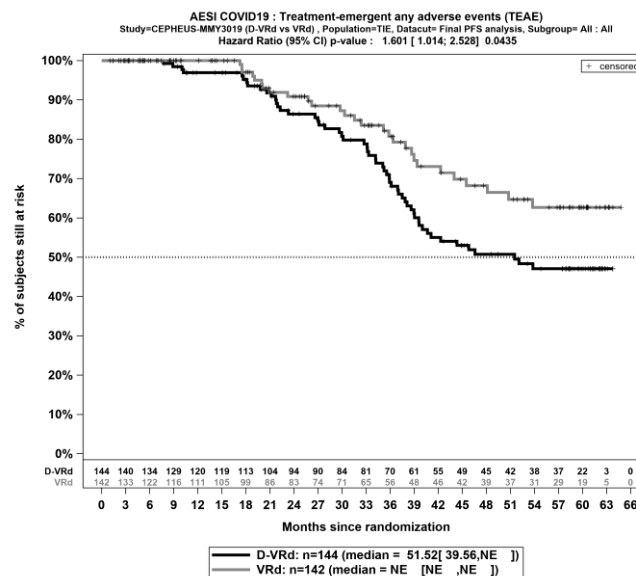


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19, ASZT-ungeeignete Safety-Population*, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

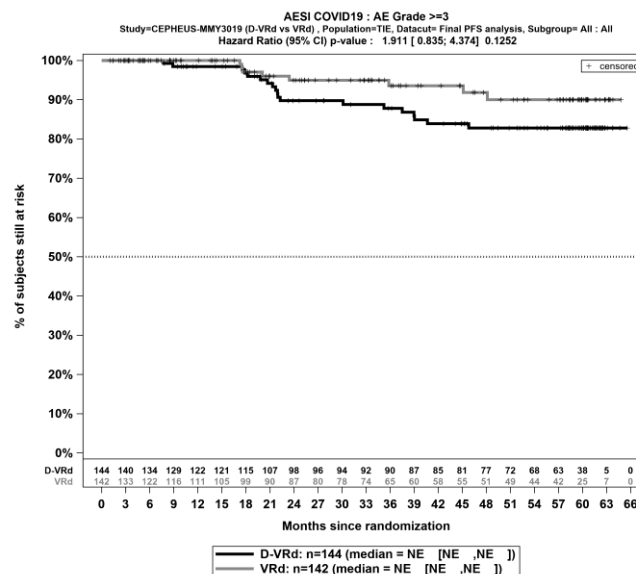


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19, ASZT-ungeeignete Safety-Population*, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

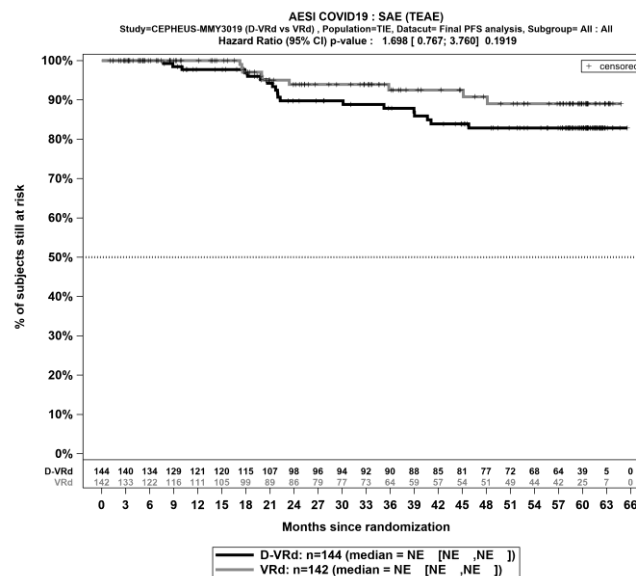


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

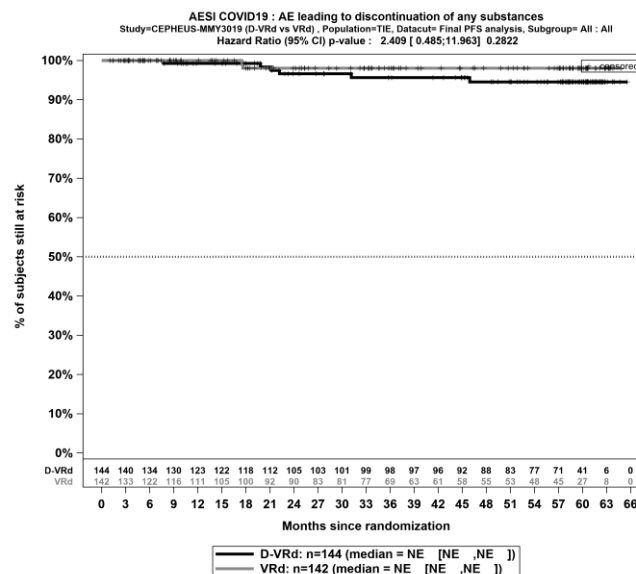


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

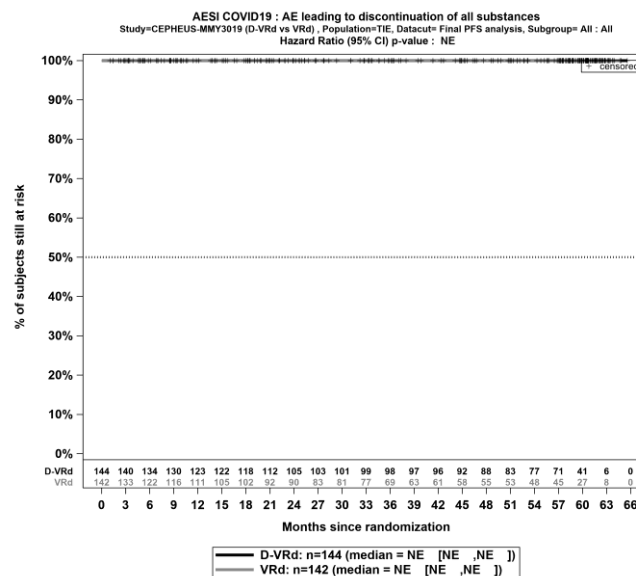


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (*alle Therapiekomponenten*) – *UE* von besonderem Interesse – *PT-Aggregation COVID-19*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT Hepatitis B-Reaktivierung

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - PT Hepatitis B-Reaktivierung	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-0,50%; 3,30%] p=0,1543	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 Hepatitis B-Reaktivierung	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT Hepatitis B-Reaktivierung* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT Hepatitis B-Reaktivierung* 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 *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT Hepatitis B-Reaktivierung* 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 Hepatitis B-Reaktivierung* 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 Hepatitis B-Reaktivierung* 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.

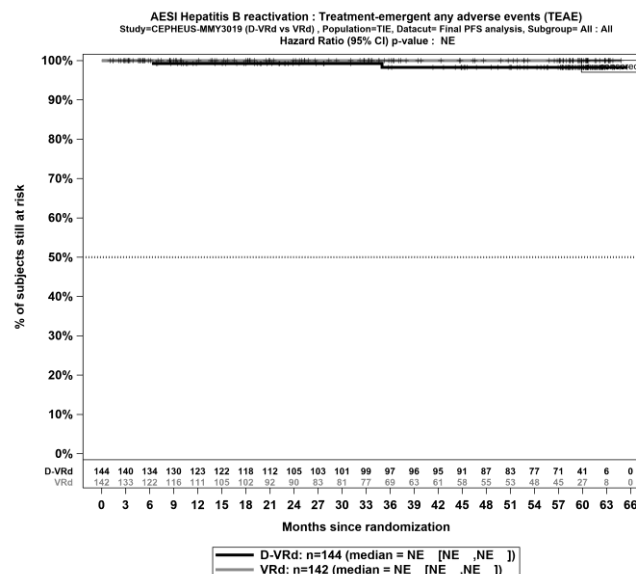


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

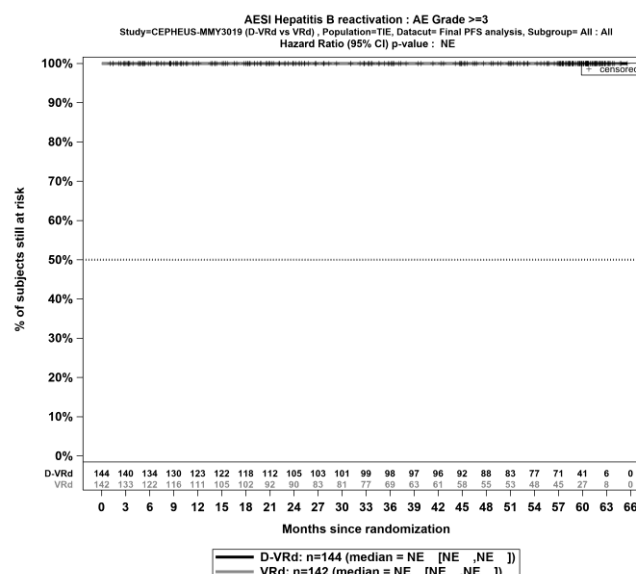


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

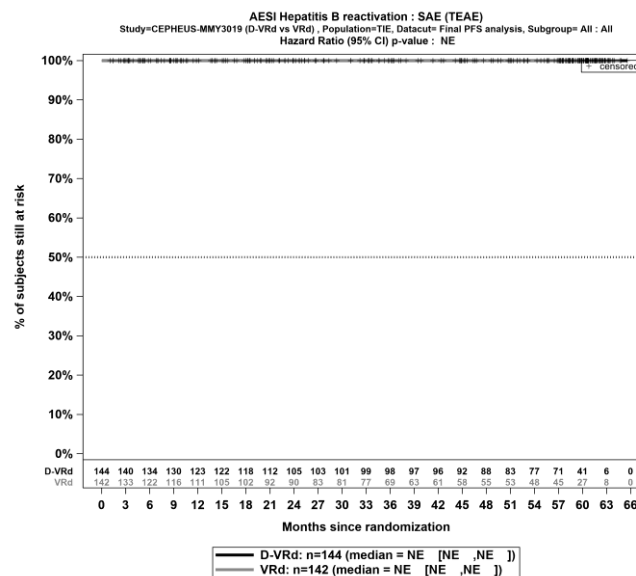


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

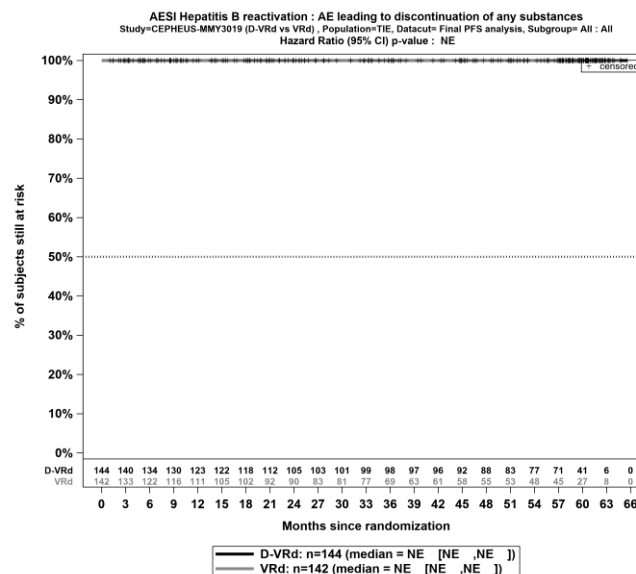


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

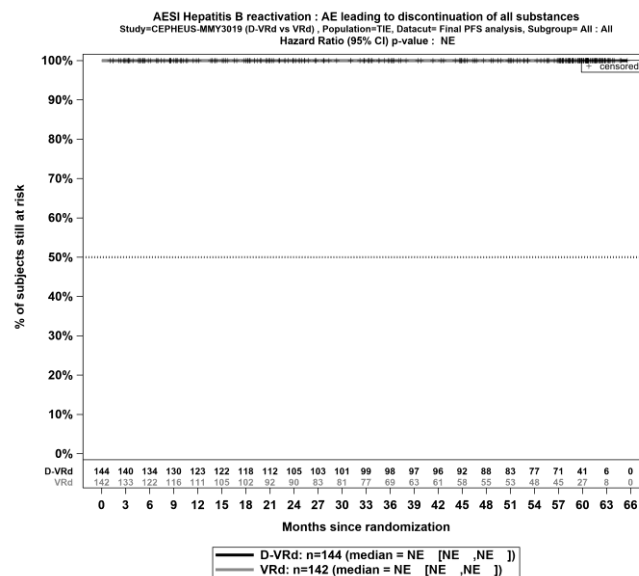


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (alle *Therapiekomponenten*) – *UE* von besonderem Interesse – *PT Hepatitis B-Reaktivierung*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

SMQ Opportunistische Infektionen

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse* – *SMQ Opportunistische Infektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,24; 2,74] p=0,7394	0,82 [0,26; 2,62] p=0,7377	-0,80% [-5,20%; 3,70%] p=0,7371	0,69 [0,21; 2,27] p=0,5436
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,36; 11,47] p=0,4207	1,98 [0,37; 10,62] p=0,4276	1,40% [-1,90%; 4,60%] p=0,4152	1,76 [0,32; 9,62] p=0,5140
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,36; 11,47] p=0,4207	1,98 [0,37; 10,62] p=0,4276	1,40% [-1,90%; 4,60%] p=0,4152	1,77 [0,33; 9,70] p=0,5080
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,70% [-2,10%; 0,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (3,5%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (4,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,21; 2,27]; p=0,5436).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,76 [0,32; 9,62]; p=0,5140).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,77 [0,33; 9,70]; p=0,5080).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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. 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 Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,7%). 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

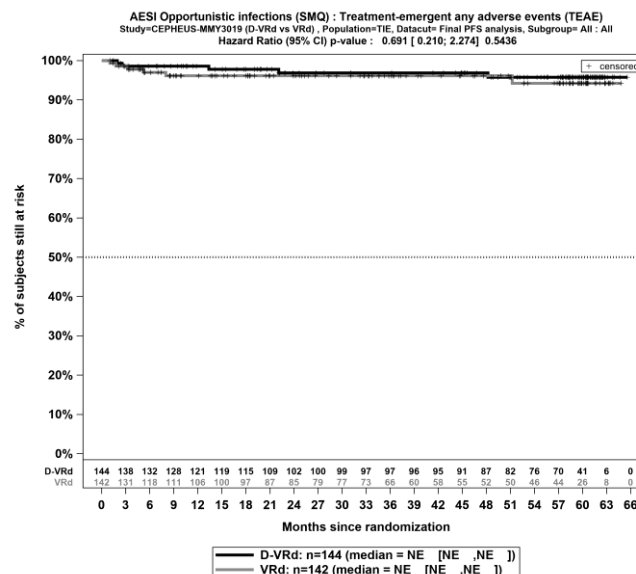


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

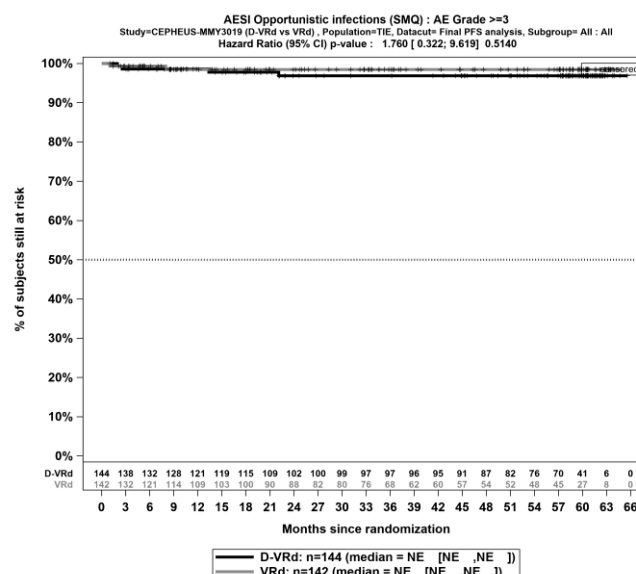


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

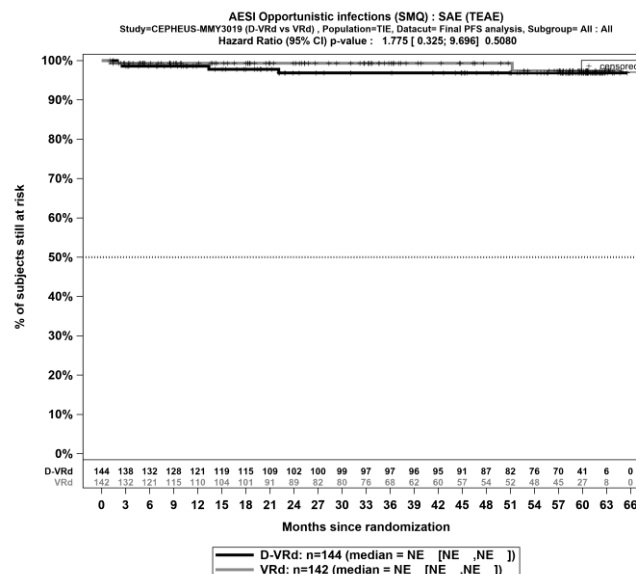


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

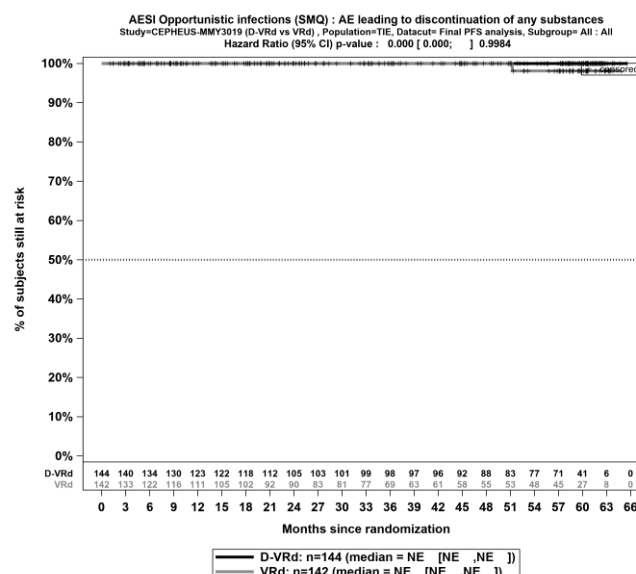


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

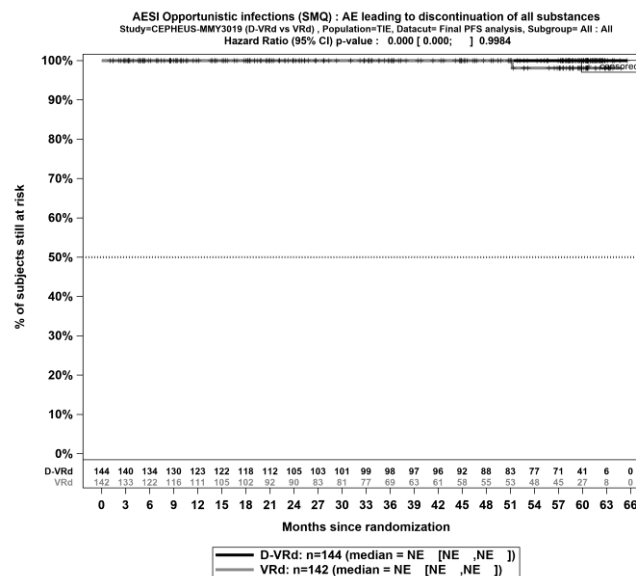


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum *Therapieabbruch* führen (alle *Therapiekomponenten*) – *UE* von besonderem Interesse – *SMQ Opportunistische Infektionen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

Tumorlyse-Syndrom

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Tumorlyse-Syndrom	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [-0,20%; 4,40%] p=0,0799	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [-0,20%; 4,40%] p=0,0799	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	2/144 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-0,50%; 3,30%] p=0,1548	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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)								
CEPHEUS	0/144 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/142 (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 - Tumorlyse-Syndrom	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Tumorlyse-Syndrom (TLS)* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - TLS* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,1%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm 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 - TLS* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im 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 - TLS* 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 - TLS* 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.

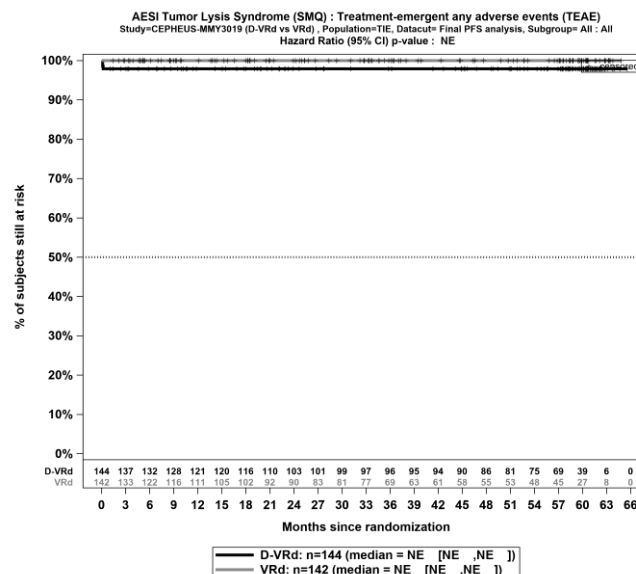


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

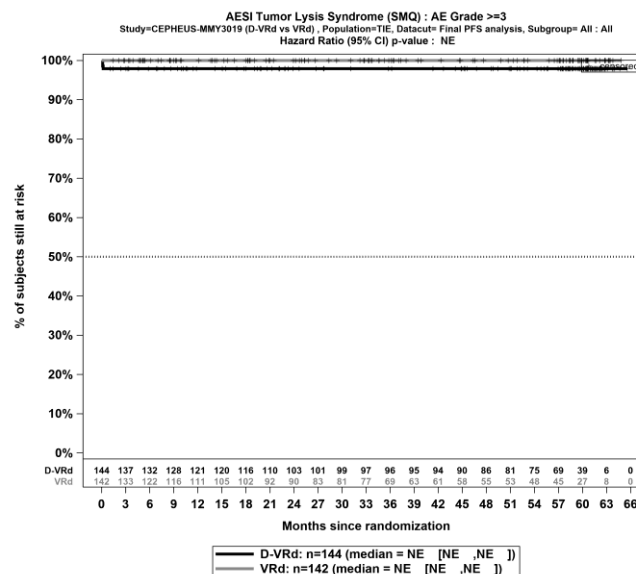


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

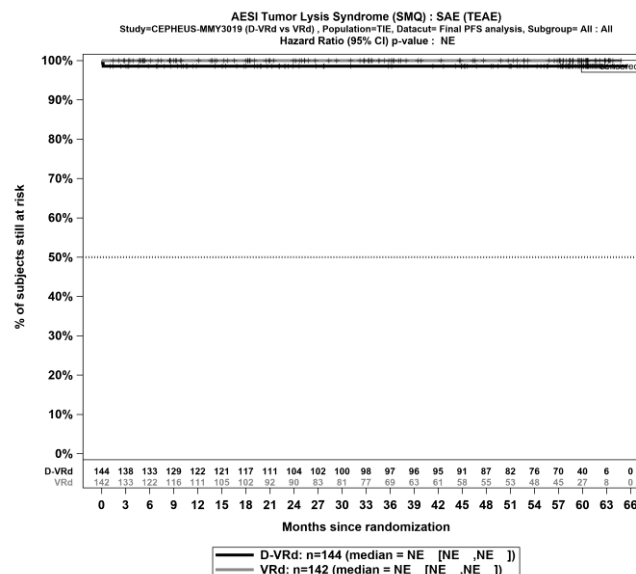


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

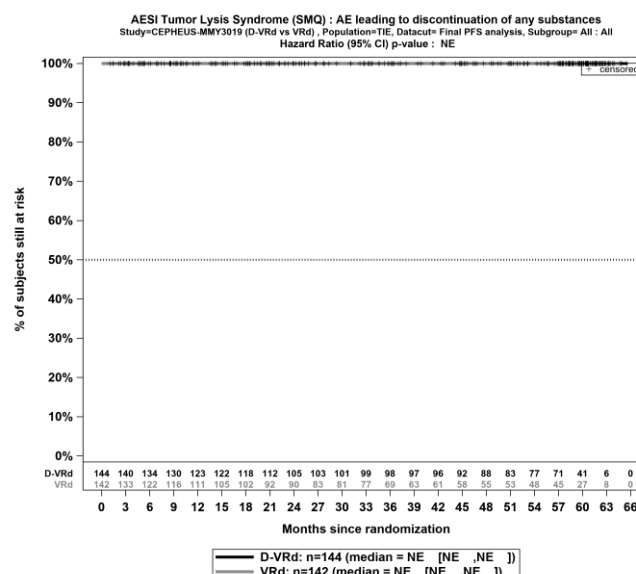


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

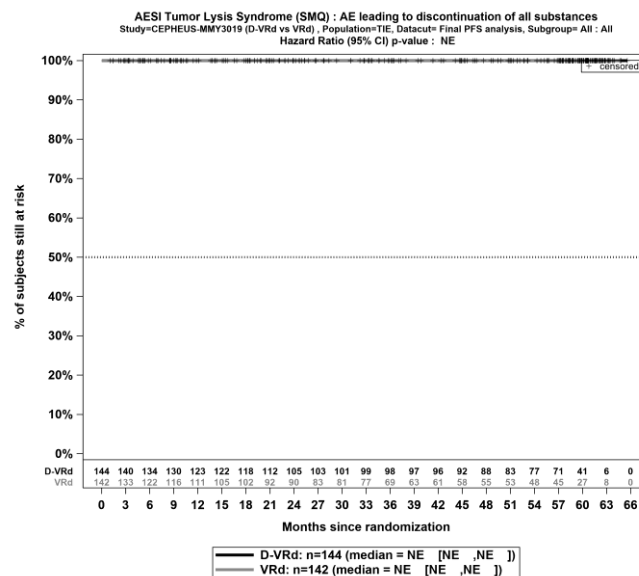


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung

Bei der Studie CEPHEUS werden für das *UE von besonderem Interesse - PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung* keine Ereignisse festgestellt. Daher erfolgt keine tabellarische Darstellung für das *UE von besonderem Interesse - PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung*.

HLT Periphere Neuropathie NEC

Tabelle 4-106: Ergebnisse für 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-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	95/144 (66,0%)	3,02 [2,33; 4,43]	96/142 (67,6%)	3,35 [2,46; 4,11]	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7687	0,98 [0,83; 1,15] p=0,7703	-1,60% [-12,70%; 9,40%] p=0,7702	0,94 [0,71; 1,26] p=0,6995
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2)								
CEPHEUS	66/144 (45,8%)	NA [6,70; NA]	66/142 (46,5%)	35,88 [4,80; NA]	0,97 [0,61; 1,55] p=0,8996	0,98 [0,77; 1,26] p=0,8993	-0,70% [-12,20%; 10,70%] p=0,8993	0,98 [0,70; 1,39] p=0,9295
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
CEPHEUS	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,55; 2,29] p=0,7544	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7541	1,20% [-6,30%; 8,70%] p=0,7538	1,12 [0,57; 2,21] p=0,7347
Schwerwiegende UE								
CEPHEUS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,08] p=0,2983	0,32 [0,03; 3,05] p=0,3244	-1,40% [-4,20%; 1,30%] p=0,3003	0,27 [0,03; 2,62] p=0,2580
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
CEPHEUS	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,39; 1,80] p=0,6597	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6599	-1,60% [-8,70%; 5,50%] p=0,6596	0,83 [0,40; 1,71] p=0,6145

UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
CEPHEUS	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,65] p=0,0961	0,20 [0,02; 1,66] p=0,1352	-2,80% [-6,10%; 0,50%] p=0,0940	0,18 [0,02; 1,55] p=0,1186

a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 95 Ereignisse (66,0%) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (67,6%). 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 3,02 Monate im Behandlungsarm und 3,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,71; 1,26]; p=0,6995).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥ 2* im Behandlungsarm 66 Ereignisse (45,8%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (46,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 35,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,70; 1,39]; p=0,9295).

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 18 Ereignisse (12,5%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (11,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,57; 2,21]; p=0,7347).

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,1%). 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=0,27 [0,03; 2,62]; p=0,2580).

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 14 Ereignisse (9,7%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (11,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,40; 1,71]; p=0,6145).

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 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (3,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis

wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,18 [0,02; 1,55]; p=0,1186).

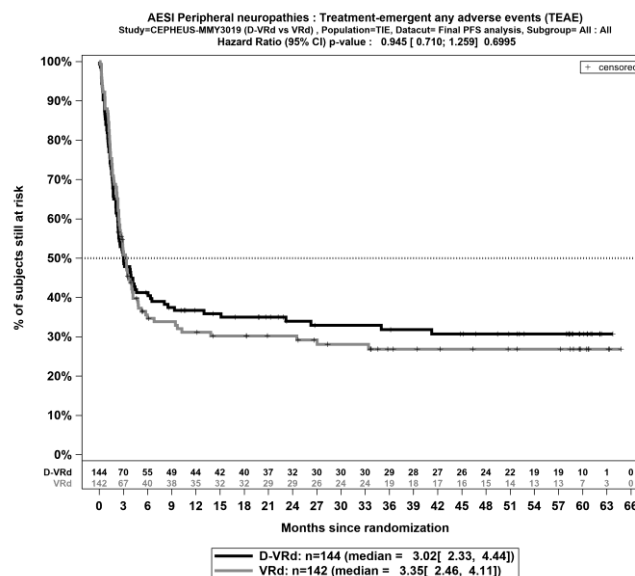


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

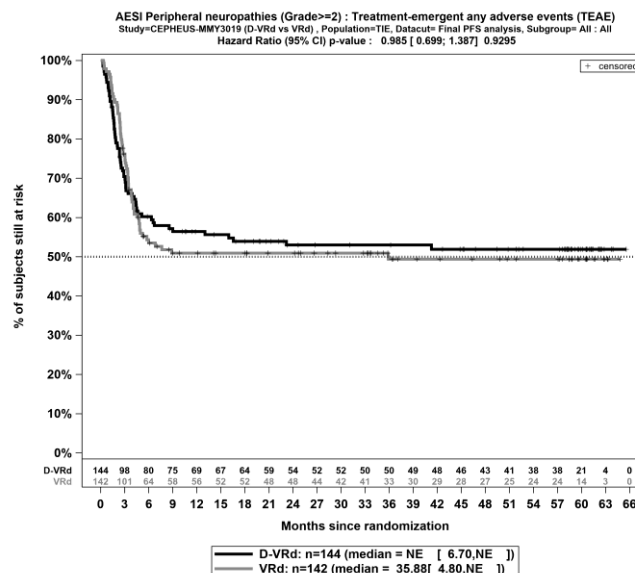


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

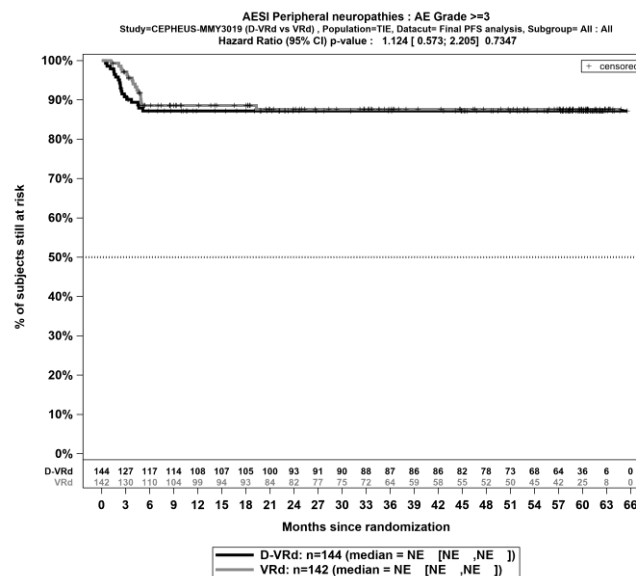


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

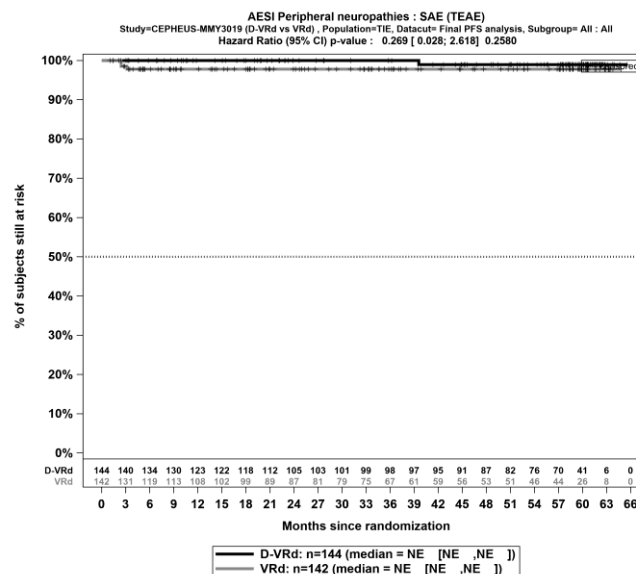


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

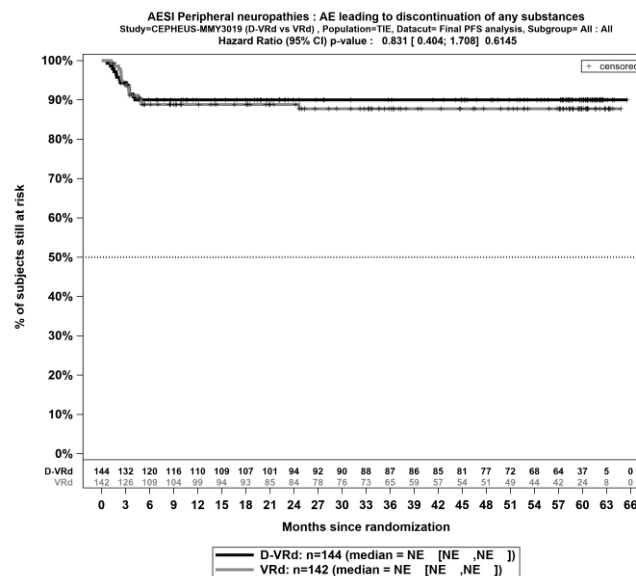


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – *UE* von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

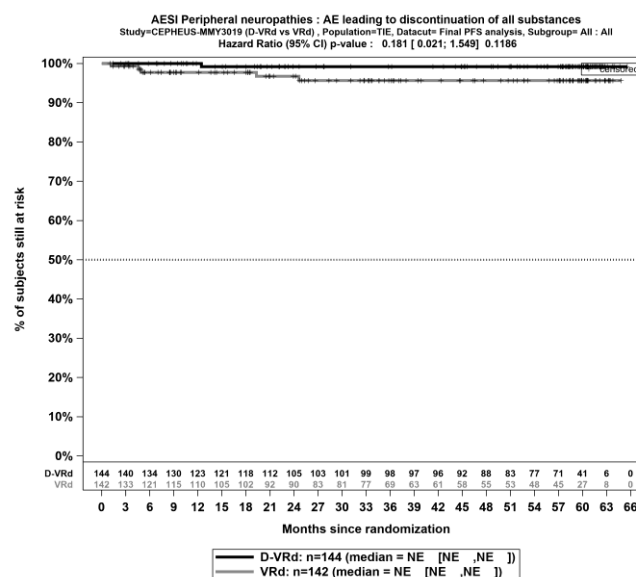


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

Neue maligne Erkrankungen

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
CEPHEUS	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [63,34; NA]	0,84 [0,39; 1,82] p=0,6671	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6657	-1,50% [-8,60%; 5,50%] p=0,6653	0,83 [0,41; 1,72] p=0,6241
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd 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 ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (9,7%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (11,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,41; 1,72]; p=0,6241).

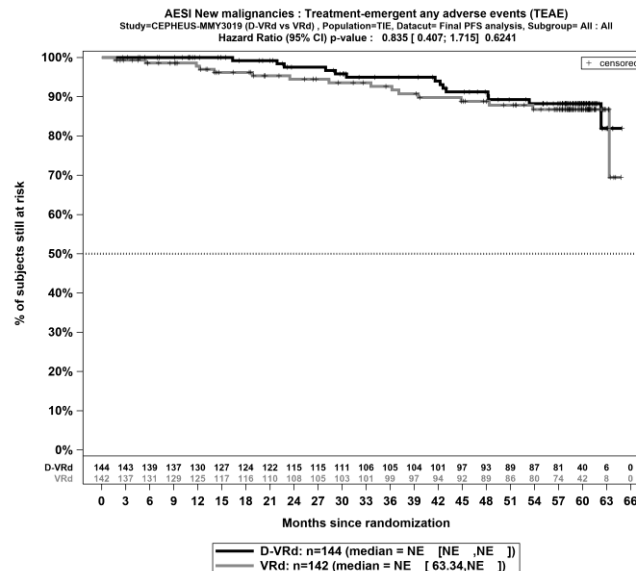


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

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 Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie CEPHEUS werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Es werden die in der Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.5.1 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-108 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 4-108 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Mortalität												
Gesamtüberleben												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Morbidität												
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoogenetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
EQ-5D VAS												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen												
CEPHEUS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Verträglichkeit												
Gesamt UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)												
CEPHEUS	•	• ^c	•	•	•	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)												
CEPHEUS	•	• ^c	•	•	•	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	○
Schwerwiegende UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)												
CEPHEUS	•	• ^c	•	•	•	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	○
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)												
CEPHEUS	•	• ^c	•	•	•	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	• ^c	○

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoгенетisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)												
CEPHEUS	●	● ^c	●	●	●	● ^c	● ^c	● ^c	● ^c	● ^c	● ^c	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Hochrisiko: del17p, t(4;14) oder t(14;16) bei Studienbeginn. b: Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaborergebnissen für β2- Mikroglobulin und Albumin. c: Diese Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (58) präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen werden jedoch ebenfalls durchgeführt und sind in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen zu der Studie CEPHEUS aufgeführt (48). d: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) (post-hoc definiert): ASZT ungeeignet (EMA-Kriterien): Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. ASZT-geeignet: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=0 oder 1. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del17p: 17p-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EORTC-QLQ: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; ISS: International Staging System; kg: Kilogramm; min: Minute; ml: Milliliter; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); t(4;14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus.												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-109 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 CEPHEUS zu den folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
 - Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle
- Morbidität
 - MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6}
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6}
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6}
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} und 10^{-6}
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - EQ-5D VAS Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
 - EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse für den jeweiligen Schweregrad)

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 Subgruppenkategorien jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppenkategorien mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-H 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 Subgruppenkategorien jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppenkategorien mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie CEPHEUS und die genannten Effektmodifikatoren:

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Mortalität												
Gesamtüberleben												
CEPHEUS	0,0339	0,7613	G	0,7478	0,2159	0,6603	g	0,9699	0,7294	0,1502	0,9350	0,8433
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle												
CEPHEUS	0,0107	0,6937	g	0,6697	0,2734	0,7716	g	0,8092	0,4613	0,0718	0,8533	0,8308
Morbidität												
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	0,0914	0,2789	g	0,1507	0,1533	0,3470	g	0,0186	0,1654	0,3226	0,7205	0,3087
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	0,0717	0,5603	g	0,3072	0,2745	0,5222	g	0,0031	0,0632	0,3212	0,9110	0,3488

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	0,0811	0,2377	g	0,7547	0,6079	0,5996	g	0,0667	0,3718	0,1752	0,7958	0,1184
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	0,0109	0,1604	g	0,2865	0,5596	0,7591	g	0,0186	0,3339	0,4154	0,7539	0,0656
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵												
CEPHEUS	0,0201	0,3977	g	0,5650	0,1993	0,6081	g	0,0549	0,1373	0,8198	0,5038	0,3006
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	0,0251	0,7079	g	0,0681	0,0172	0,9597	g	0,0108	0,0088	0,4605	0,5751	0,8488
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	0,0997	0,7757	g	0,2269	0,0177	0,4360	g	0,1605	0,0235	0,9195	0,4440	0,9078
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶												
CEPHEUS	0,7443	0,8777	g	0,3302	0,0370	0,0401	g	0,2695	0,0400	0,4230	0,1543	0,7316

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie												
CEPHEUS	0,0806	0,7876	g	0,6311	0,3364	0,1719	g	0,0724	0,1478	0,0930	0,9975	0,8020
EQ-5D VAS												
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte												
CEPHEUS	0,7384	0,1122	g	0,4733	0,4663	0,8632	g	0,0298	0,7769	0,8995	0,1179	0,0791
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen												
Fatigue – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,2199	0,6692	g	0,7056	0,5860	0,5148	g	0,6518	0,1321	0,3329	0,2571	0,7825
Übelkeit und Erbrechen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,7873	0,5014	g	0,0626	0,0525	0,5556	g	0,9084	0,2180	0,9449	0,8935	0,6785
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,3702	0,4406	g	0,3492	0,3788	0,8876	g	0,6772	0,0431	0,0300	0,2451	0,7127

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Dyspnoe – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,6171	0,7538	g	0,8941	0,4253	0,0892	g	0,7587	0,2281	0,6241	0,8538	0,3417
Insomnie – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,2069	0,8994	g	0,1484	0,4737	0,3990	g	0,6262	0,4495	0,7283	0,5877	0,7989
Appetitlosigkeit – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,3890	0,4069	g	0,4390	0,7690	0,6546	g	0,8616	0,4767	0,3225	0,8998	0,6079
Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,5662	0,0526	g	0,1325	0,4272	0,8764	g	0,3428	0,2871	0,1549	0,8100	0,0430
Diarrhö – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,7227	0,0946	g	0,8132	0,5086	0,5964	g	0,3608	0,4905	0,9511	0,5810	0,2282

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen												
Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,0590	0,6502	g	0,0081	0,4376	0,3447	g	0,0324	0,9359	0,8508	0,6667	0,7646
Krankheitssymptome - Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,8599	0,8752	g	0,1346	0,7304	0,9100	g	0,1341	0,6431	0,6893	0,5974	0,7573
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen												
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,4014	0,4494	g	0,3893	0,4248	0,6511	g	0,7978	0,3911	0,2728	0,2681	0,4865
Rollenfunktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,2845	0,4222	g	0,8281	0,1664	0,1787	g	0,5419	0,2534	0,5892	0,0814	0,3122

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Emotionale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,2757	0,3929	g	0,1359	0,1335	0,7965	g	0,8980	0,6127	0,5603	0,3655	0,2152
Physische Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,6961	0,4868	g	0,5521	0,3016	0,4025	g	0,8009	0,0781	0,3838	0,1451	0,3817
Kognitive Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,3070	0,2887	g	0,2519	0,4213	0,1734	g	0,4186	0,1439	0,4236	0,9233	0,1279
Soziale Funktion – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,3884	0,7597	g	0,9788	0,9627	0,9947	g	0,7522	0,8036	0,4886	0,0662	0,7016
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen												
Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,8600	0,9616	g	0,4124	0,5139	0,5210	g	0,6307	0,8968	0,4830	0,0240	0,6296

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Körperbild – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥10 Punkte												
CEPHEUS	0,6669	0,8145	g	0,9061	0,6354	0,6243	g	0,7942	0,3711	0,4133	0,3689	0,7960
Verträglichkeit												
UE – Gesamtraten												
Gesamt UE – Gesamtrate												
CEPHEUS	0,2179	g	0,7783	0,5393	0,4900	g	g	0,4190	g	g	g	0,3323
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Gesamtrate												
CEPHEUS	0,0573	g	0,6771	0,3528	0,6373	g	g	0,9531	g	g	g	0,6937
Schwerwiegende UE - Gesamtrate												
CEPHEUS	0,6331	g	0,1810	0,6847	0,6763	g	g	0,1830	g	g	g	0,3084
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – Gesamtrate												
CEPHEUS	0,2404	g	0,5740	0,9274	0,9415	g	g	0,5306	g	g	g	0,2498

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtrate												
CEPHEUS	0,6414	g	0,7599	0,9967	0,1092	g	g	0,2147	g	g	g	0,5338
Signifikante SOC												
Gesamt UE – Signifikante SOC – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
CEPHEUS	0,8489	g	0,8868	0,3464	0,0501	g	g	0,3056	g	g	g	0,7219
Gesamt UE – Signifikante SOC – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
CEPHEUS	0,4301	g	0,9981	0,0811	0,0672	g	g	0,4239	g	g	g	0,7271
Signifikante PT												
Gesamt UE – Signifikante PT – PT COVID-19 (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)												
CEPHEUS	0,0511	g	0,7501	0,0973	0,7204	g	g	0,3130	g	g	g	0,4575
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Konjunktivitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)												
CEPHEUS	0,9924	g	1,0000	0,9931	1,0000	g	g	0,9996	g	g	g	0,9947

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)												
CEPHEUS	0,2624	g	0,8416	0,1344	0,7770	g	g	0,3503	g	g	g	0,9703
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Erythem an der Injektionsstelle (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)												
CEPHEUS	0,4475	g	0,9999	0,0757	0,2053	g	g	0,9887	g	g	g	0,9908
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Unwohlsein (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)												
CEPHEUS	0,3855	g	0,7829	0,3485	0,8044	g	g	0,9917	g	g	g	0,5662
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Hypokaliämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)												
CEPHEUS	0,5835	g	0,7889	0,5746	0,9075	g	g	0,1653	g	g	g	0,4955
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Dehydration (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)												
CEPHEUS	0,2685	g	0,8995	0,6256	0,8212	g	g	0,9936	g	g	g	0,7473
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Trockenes Auge (SOC Augenerkrankungen)												
CEPHEUS	0,2485	g	0,6470	0,2955	0,2243	g	g	0,9997	g	g	g	0,4419

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoogenetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Hämatom (SOC Gefäßerkrankungen)												
CEPHEUS	0,9918	g	1,0000	0,9946	1,0000	g	g	0,9934	g	g	g	0,9950
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Dysurie (SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege)												
CEPHEUS	0,8682	g	0,5920	0,9344	0,9999	g	g	0,9909	g	g	g	0,2476
Gesamt UE – Signifikante PT – PT Hypogammaglobulinämie (SOC Erkrankungen des Immunsystems)												
CEPHEUS	0,9899	g	1,0000	0,9997	0,3474	g	g	0,9911	g	g	g	0,9933
UE von besonderem Interesse												
Infusionsreaktionen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen												
CEPHEUS	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												
CEPHEUS	Es treten im D-VCd-Arm Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											

Endpunkt Studie	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Abstammung (weiß vs. andere)	
Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	
Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	
Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	
Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	
ISS-Stadium^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	
ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)	
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen	
CEPHEUS	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Infusionsreaktionen	
CEPHEUS	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	
CEPHEUS	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	
CEPHEUS	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	
CEPHEUS	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto-genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle												
CEPHEUS	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle												
CEPHEUS	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												
CEPHEUS	Es treten im D-VCd-Arm keine Ereignisse auf, im VCd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											
PT Zytopenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Zytopenie												
CEPHEUS	0,5415	g	0,9744	0,0448	0,0463	g	g	0,3537	g	g	g	0,8813
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Zytopenie												
CEPHEUS	0,2959	gg	0,5506	0,0206	0,0277	g	g	0,8819	gg	gg	g	0,8173

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto-genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Zytopenie												
CEPHEUS	0,5256	g	0,9999	0,8937	0,9430	g	g	0,9884	g	g	g	0,9907
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Zytopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Zytopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
PT Neutropenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie												
CEPHEUS	0,2009	g	0,8169	0,1214	0,8065	g	g	0,3770	g	g	g	0,9348
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie												
CEPHEUS	0,1927	g	0,9622	0,0514	0,2832	g	g	0,4154	g	g	g	0,5506

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Neutropenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Neutropenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
PT Anämie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie												
CEPHEUS	0,4466	g	0,8705	0,6545	0,6285	g	g	0,4726	g	g	g	0,9916
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Anämie												
CEPHEUS	0,2183	g	0,6384	0,2443	0,6835	g	g	0,2796	g	g	g	0,8070

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Anämie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Anämie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Anämie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
PT Thrombozytopenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie												
CEPHEUS	0,1708	g	0,7756	0,0198	0,1391	g	g	0,5267	g	g	g	0,8780
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie												
CEPHEUS	0,1853	g	0,9772	0,0113	0,1403	g	g	0,0518	g	g	g	0,9699

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zygotenrisiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Thrombozytopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Thrombozytopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
PT Lymphopenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie												
CEPHEUS	0,1226	g	0,9300	0,5522	0,3408	g	g	0,9500	g	g	g	0,7171
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie												
CEPHEUS	0,2759	g	0,9887	0,6567	0,7231	g	g	0,6403	g	g	g	0,6306

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Lymphopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Lymphopenie												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
SMQ Blutungen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
CEPHEUS	0,6688	g	0,9691	0,8169	0,6499	g	g	0,4668	g	g	g	0,8193
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
CEPHEUS	0,8489	g	0,8868	0,3464	0,0501	g	g	0,3056	g	g	g	0,7219
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
CEPHEUS	0,3844	g	0,1000	0,2315	0,5141	g	g	0,1941	g	g	g	0,1211

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytoгенetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
CEPHEUS	0,6315	g	0,0171	0,1520	0,4689	g	g	0,3287	g	g	g	0,0494
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
CEPHEUS	0,0824	g	0,9238	0,9876	0,2183	g	g	0,9895	g	g	g	0,7965
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
PT-Aggregation Virusinfektion												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion												
CEPHEUS	0,2721	g	0,0959	0,0652	0,0753	g	g	0,5591	g	g	g	0,8603
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion												
CEPHEUS	0,1348	g	0,2451	0,0369	0,4163	g	g	0,9674	g	g	g	0,1460

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion												
CEPHEUS	0,0698	g	0,0890	0,0449	0,4012	g	g	0,9362	g	g	g	0,0611
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektion												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
PT-Aggregation COVID-19												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
CEPHEUS	0,0474	g	0,7737	0,0894	0,8700	g	g	0,5725	g	g	g	0,4640
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
CEPHEUS	0,0947	g	0,4838	0,0749	0,8360	g	g	0,6811	g	g	g	0,1467

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
CEPHEUS	0,0701	g	0,2875	0,0563	0,7182	g	g	0,8692	g	g	g	0,9116
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
PT Hepatitis B-Reaktivierung												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Hepatitis B-Reaktivierung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
SMQ Opportunistische Infektionen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen												
CEPHEUS	0,2350	g	0,9188	0,9999	0,9832	g	g	0,9933	g	g	g	0,9921
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

Endpunkt Studie	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Abstammung (weiß vs. andere)	
Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	
Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	
Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	
Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	
ISS-Stadium^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	
ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)	
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
Tumorlyse-Syndrom	
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.

Endpunkt Studie	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Abstammung (weiß vs. andere)	
Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	
Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	
Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	
Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	
ISS-Stadium^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	
ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)	
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - Tumorlyse-Syndrom	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Tumorlyse-Syndrom	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.
PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung	
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung	
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
HLT Periphere Neuropathie NEC												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
CEPHEUS	0,2378	g	0,7921	0,0281	0,1826	g	g	0,7270	g	g	g	0,8747
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
CEPHEUS	0,2749	g	0,4693	0,0755	0,2520	g	g	0,7758	g	g	g	0,3203

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	Zyto genetisches Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	ISS-Stadium ^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	ASZT-Eignung (EMA-Kriterien) ^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
CEPHEUS	0,9996	g	0,5334	0,3573	0,2947	g	g	0,7543	g	g	g	0,3811
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC												
CEPHEUS	0,6717	g	0,9942	0,9889	0,5463	g	g	0,5741	g	g	g	0,9887
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
CEPHEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Neue maligne Erkrankungen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen												
CEPHEUS	0,1546	g	0,9999	0,8960	0,1913	g	g	0,3553	g	g	g	0,9900

Endpunkt Studie	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter <70 vs. ≥70 (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Alter <65 vs. 65-<70 vs. ≥70 (<65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)	
Abstammung (weiß vs. andere)	
Herkunft (Europa vs. Nordamerika vs. andere)	
Gewicht zu Baseline (≤65 kg vs. >65 kg bis 85 kg vs. >85 kg)	
Nierenfunktionsstatus zu Baseline (<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min)	
Leberfunktionsstatus zu Baseline (normal vs. beeinträchtigt)	
Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^a vs. Standardrisiko)	
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	
ISS-Stadium^b (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	
ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)^d (ASZT-ungeeignet vs. ASZT-geeignet)	

a: Hochrisiko: del17p, t(4;14) oder t(14;16) bei Studienbeginn.

b: Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaboreergebnissen für β2- Mikroglobulin und Albumin.

g: Diese Subgruppen sind gemäß dem Statistischen Analyseplan (58) präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen werden jedoch ebenfalls durchgeführt und sind in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen zu der Studie CEPHEUS aufgeführt (48).

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del17p: 17p-Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); EORTC QLQ 30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; ISS: International Staging System; kg: Kilogramm; min: Minute; ml: Milliliter; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); t(4;14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16; UE: Unerwünschte Ereignisse.

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 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtüberleben*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd	
	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 (07.05.2024)						
Gesamtüberleben						
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	33/144 (22,9%)	NA [NA; NA]	47/145 (32,4%)	NA [61,86; NA]	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0702	0,0682
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0339						
weiblich	22/79 (27,8%)	NA [NA; NA]	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,58; 2,16] p=0,7300	0,7299
männlich	11/65 (16,9%)	NA [NA; NA]	32/82 (39,0%)	61,86 [60,58; NA]	0,40 [0,20; 0,80] p=0,0096	0,0074
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VRd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0339. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=1,12$ [0,58; 2,16]; $p=0,7300$). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,40$ [0,20; 0,80]; $p=0,0096$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

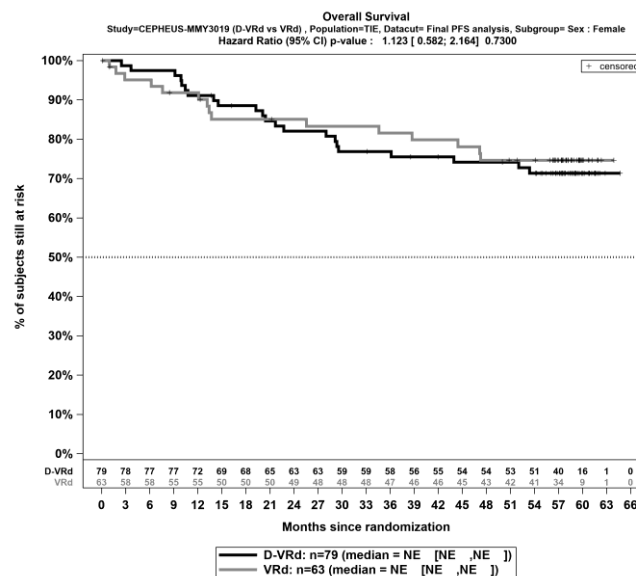


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

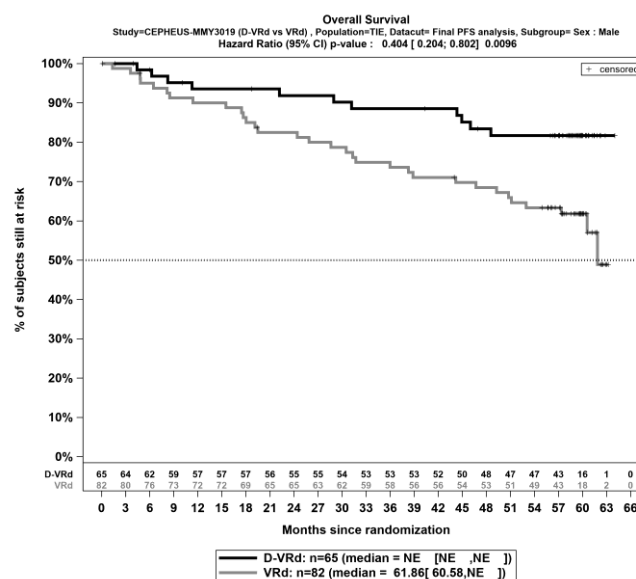


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtüberleben - ohne COVID-19 Todesfälle*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd	
	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 (07.05.2024)						
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle						
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	26/144 (18,1%)	NA [NA; NA]	44/145 (30,3%)	NA [61,86; NA]	0,56 [0,34; 0,90] p=0,0175	0,0159
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0107						
weiblich	20/79 (25,3%)	NA [NA; NA]	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,52; 2,00] p=0,9512	0,9511
männlich	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	29/82 (35,4%)	NA [60,58; NA]	0,24 [0,10; 0,59] p=0,0016	0,0006
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VRd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).						

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0107. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=1,02$ [0,52; 2,00]; $p=0,9512$). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,24$ [0,10; 0,59]; $p=0,0016$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

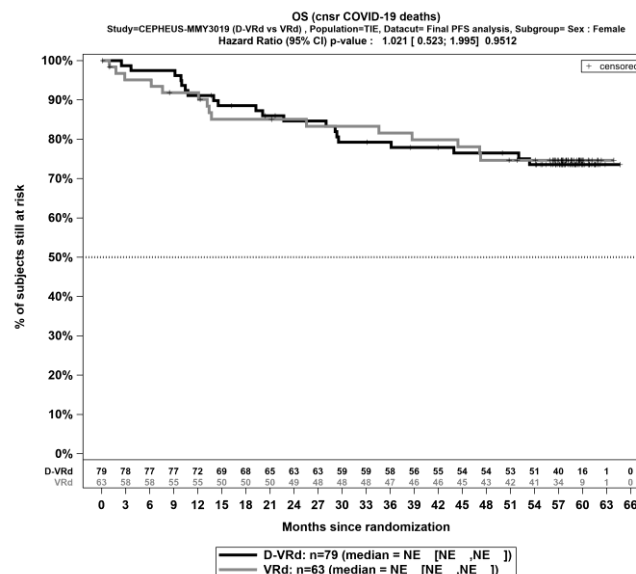


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

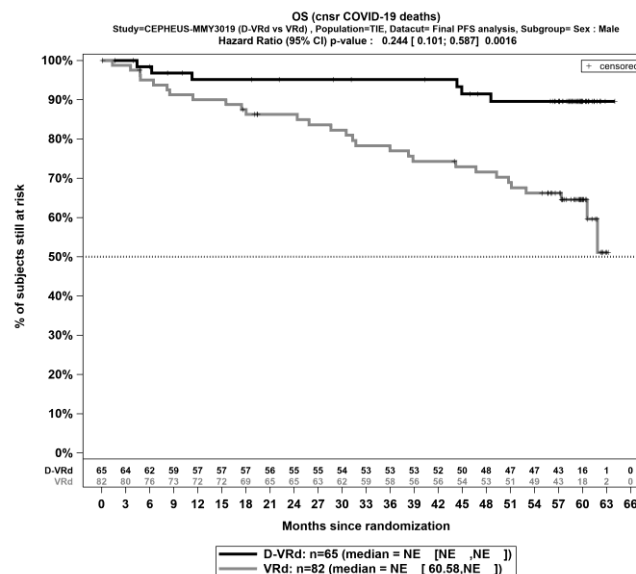


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität**MRD-Negativitätsrate**

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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 (07.05.2024)					
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5}					
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	87/144 (60,4%)	57/145 (39,3%)	2,37 [1,47; 3,80] p=0,0004	1,53 [1,21; 1,95] p=0,0005	21,00% [9,80%; 32,20%] p=0,0002
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0186					
normal	83/131 (63,4%)	48/127 (37,8%)	2,85 [1,72; 4,71] p<0,0001	1,68 [1,29; 2,17] p<0,0001	25,60% [13,80%; 37,40%] p<0,0001
beeinträchtigt	4/13 (30,8%)	9/18 (50,0%)	0,44 [0,10; 1,99] p=0,2922	0,61 [0,24; 1,57] p=0,3099	-19,20% [-53,30%; 14,90%] p=0,2690
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-6}					
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	66/144 (45,8%)	39/145 (26,9%)	2,28 [1,40; 3,73] p=0,0009	1,70 [1,23; 2,35] p=0,0012	18,90% [8,00%; 29,80%] p=0,0007
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0031					
normal	64/131 (48,9%)	31/127 (24,4%)	2,96 [1,74; 5,03] p<0,0001	2,00 [1,41; 2,85] p=0,0001	24,40% [13,10%; 35,80%] p<0,0001
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	8/18 (44,4%)	0,23 [0,04; 1,33] p=0,0929	0,35 [0,09; 1,37] p=0,1306	-29,10% [-59,30%; 1,10%] p=0,0592
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population.					
b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.					
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus.					
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).					

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*, Schwellenwert 10^{-5} in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0186. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,85 [1,72; 4,71]; $p<0,0001$). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,44 [0,10; 1,99]; $p=0,2922$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate*, Schwellenwert 10^{-6} in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0031. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,96 [1,74; 5,03]; $p<0,0001$). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,23 [0,04; 1,33]; $p=0,0929$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Anhaltende MRD-Negativitätsrate

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt

Anhaltende MRD-Negativitätsrate

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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 (07.05.2024)					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	53/144 (36,8%)	31/145 (21,4%)	2,14 [1,27; 3,61] p=0,0040	1,72 [1,18; 2,51] p=0,0050	15,40% [5,10%; 25,70%] p=0,0035
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0109					
weiblich	24/79 (30,4%)	18/63 (28,6%)	1,09 [0,53; 2,26] p=0,8152	1,06 [0,64; 1,78] p=0,8149	1,80% [-13,30%; 16,90%] p=0,8141
männlich	29/65 (44,6%)	13/82 (15,9%)	4,28 [1,98; 9,22] p=0,0001	2,81 [1,60; 4,96] p=0,0004	28,80% [14,30%; 43,20%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0186					
normal	52/131 (39,7%)	26/127 (20,5%)	2,56 [1,47; 4,46] p=0,0008	1,94 [1,30; 2,90] p=0,0013	19,20% [8,30%; 30,20%] p=0,0006
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	5/18 (27,8%)	0,22 [0,02; 2,13] p=0,1694	0,28 [0,04; 2,10] p=0,2140	-20,10% [-45,30%; 5,20%] p=0,1191
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	37/144 (25,7%)	21/145 (14,5%)	2,04 [1,13; 3,68] p=0,0181	1,77 [1,09; 2,88] p=0,0205	11,20% [2,00%; 20,40%] p=0,0166
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0201					
weiblich	12/79 (15,2%)	10/63 (15,9%)	0,95 [0,38; 2,37] p=0,9113	0,96 [0,44; 2,07] p=0,9110	-0,70% [-12,70%; 11,30%] p=0,9112
männlich	25/65 (38,5%)	11/82 (13,4%)	4,03 [1,80; 9,05] p=0,0005	2,87 [1,53; 5,38] p=0,0010	25,00% [11,10%; 39,00%] p=0,0004
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	46/144 (31,9%)	23/145 (15,9%)	2,47 [1,40; 4,34] p=0,0015	2,01 [1,29; 3,13] p=0,0022	16,00% [6,30%; 25,70%] p=0,0012

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0251					
weiblich	20/79 (25,3%)	13/63 (20,6%)	1,30 [0,59; 2,88] p=0,5132	1,23 [0,66; 2,27] p=0,5145	4,70% [-9,20%; 18,50%] p=0,5076
männlich	26/65 (40,0%)	10/82 (12,2%)	4,80 [2,10; 10,97] p=0,0001	3,28 [1,71; 6,30] p=0,0004	27,80% [13,90%; 41,70%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0088					
Standardrisiko	37/105 (35,2%)	16/111 (14,4%)	3,23 [1,66; 6,28] p=0,0004	2,44 [1,45; 4,12] p=0,0008	20,80% [9,60%; 32,10%] p=0,0003
Hochrisiko	3/20 (15,0%)	6/18 (33,3%)	0,35 [0,07; 1,70] p=0,1903	0,45 [0,13; 1,54] p=0,2036	-18,30% [-45,20%; 8,50%] p=0,1803
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0108					
normal	45/131 (34,4%)	18/127 (14,2%)	3,17 [1,71; 5,86] p=0,0002	2,42 [1,49; 3,95] p=0,0004	20,20% [10,00%; 30,30%] p<0,0001
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	5/18 (27,8%)	0,22 [0,02; 2,13] p=0,1694	0,28 [0,04; 2,10] p=0,2140	-20,10% [-45,30%; 5,20%] p=0,1191
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0172					
Europa	30/96 (31,3%)	17/90 (18,9%)	1,95 [0,99; 3,86] p=0,0532	1,65 [0,98; 2,79] p=0,0582	12,40% [0,10%; 24,70%] p=0,0489
Nordamerika	10/31 (32,3%)	6/28 (21,4%)	1,75 [0,54; 5,66] p=0,3543	1,50 [0,63; 3,61] p=0,3588	10,80% [-11,60%; 33,20%] p=0,3434
andere	6/17 (35,3%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,30% [12,60%; 58,00%] p=0,0023
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	34/144 (23,6%)	20/145 (13,8%)	1,92 [1,05; 3,53] p=0,0336	1,71 [1,03; 2,82] p=0,0372	9,80% [0,80%; 18,70%] p=0,0323

Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0235					
Standardrisiko	27/105 (25,7%)	14/111 (12,6%)	2,40 [1,18; 4,88] p=0,0143	2,04 [1,13; 3,67] p=0,0175	13,10% [2,70%; 23,50%] p=0,0135
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	5/18 (27,8%)	0,29 [0,05; 1,73] p=0,1637	0,36 [0,08; 1,63] p=0,1851	-17,80% [-42,30%; 6,70%] p=0,1552
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0177					
Europa	22/96 (22,9%)	14/90 (15,6%)	1,61 [0,77; 3,39] p=0,2054	1,47 [0,80; 2,70] p=0,2096	7,40% [-3,90%; 18,60%] p=0,2000
Nordamerika	7/31 (22,6%)	6/28 (21,4%)	1,07 [0,31; 3,67] p=0,9158	1,05 [0,40; 2,76] p=0,9151	1,20% [-20,00%; 22,30%] p=0,9150
andere	5/17 (29,4%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,40% [7,80%; 51,10%] p=0,0078
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6}					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	22/144 (15,3%)	10/145 (6,9%)	2,41 [1,10; 5,27] p=0,0248	2,21 [1,08; 4,53] p=0,0301	8,30% [1,10%; 15,50%] p=0,0233
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0400					
Standardrisiko	18/105 (17,1%)	7/111 (6,3%)	3,07 [1,23; 7,70] p=0,0130	2,72 [1,18; 6,24] p=0,0184	10,80% [2,30%; 19,30%] p=0,0126
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	3/18 (16,7%)	0,26 [0,03; 2,79] p=0,2483	0,30 [0,03; 2,63] p=0,2772	-11,70% [-31,40%; 8,00%] p=0,2455
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0401					
≤65 kg	10/46 (21,7%)	1/47 (2,1%)	12,78 [1,56; 104,49] p=0,0036	10,22 [1,36; 76,64] p=0,0238	19,60% [7,00%; 32,20%] p=0,0023
>65 - ≤85	8/69 (11,6%)	3/64 (4,7%)	2,67 [0,68; 10,53] p=0,1500	2,47 [0,69; 8,92] p=0,1664	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1394
>85 kg	4/29 (13,8%)	6/34 (17,6%)	0,75 [0,19; 2,95] p=0,6789	0,78 [0,24; 2,50] p=0,6782	-3,90% [-21,80%; 14,10%] p=0,6736

Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Region, Interaktion: $p=0,0370$					
Europa	15/96 (15,6%)	5/90 (5,6%)	3,15 [1,09; 9,06] $p=0,0271$	2,81 [1,07; 7,42] $p=0,0367$	10,10% [1,40%; 18,70%] $p=0,0228$
Nordamerika	4/31 (12,9%)	5/28 (17,9%)	0,68 [0,16; 2,84] $p=0,6003$	0,72 [0,21; 2,43] $p=0,5991$	-5,00% [-23,40%; 13,50%] $p=0,5988$
andere	3/17 (17,6%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] $p=0,0563$
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete Population. b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).					

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-5}* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0109. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=1,09$ [0,53; 2,26]; $p=0,8152$). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=4,28$ [1,98; 9,22]; $p=0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-5}* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0186. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=2,56$ [1,47; 4,46]; $p=0,0008$). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,22$ [0,02; 2,13]; $p=0,1694$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-5}* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0201. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=0,95$ [0,38; 2,37]; $p=0,9113$). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR=4,03$ [1,80; 9,05]; $p=0,0005$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0251. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,30 [0,59; 2,88]; p=0,5132). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,80 [2,10; 10,97]; p=0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0088. In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,23 [1,66; 6,28]; p=0,0004). In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,35 [0,07; 1,70]; p=0,1903). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0108. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,17 [1,71; 5,86]; p=0,0002). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,22 [0,02; 2,13]; p=0,1694). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0172. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,95 [0,99; 3,86]; p=0,0532). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,75 [0,54; 5,66]; p=0,3543). In der Kategorie *andere* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0235. In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,40 [1,18; 4,88]; p=0,0143). In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,29 [0,05; 1,73]; p=0,1637). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0177. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Odds Ratio kein

signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,61 [0,77; 3,39]; p=0,2054). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,07 [0,31; 3,67]; p=0,9158). In der Kategorie *andere* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0400. In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,07 [1,23; 7,70]; p=0,0130). In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,26 [0,03; 2,79]; p=0,2483). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Gewicht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0401. In der Kategorie ≤ 65 kg zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=12,78 [1,56; 104,49]; p=0,0036). In der Kategorie $>65 - \leq 85$ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,67 [0,68; 10,53]; p=0,1500). In der Kategorie >85 kg zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,75 [0,19; 2,95]; p=0,6789). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)*, *Schwellenwert 10^{-6}* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0370. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,15 [1,09; 9,06]; p=0,0271). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,68 [0,16; 2,84]; p=0,6003). In der Kategorie *andere* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte								
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/144 (49,3%)	4,17 [3,02; 18,66]	70/145 (48,3%)	6,54 [3,52; 43,17]	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8591	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8594	1,00% [-10,40%; 12,50%] p=0,8591	1,14 [0,81; 1,60] p=0,4504
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0298								
normal	62/131 (47,3%)	4,21 [3,02; NA]	65/127 (51,2%)	4,04 [2,79; 36,86]	0,86 [0,53; 1,40] p=0,5368	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5362	-3,90% [-16,00%; 8,30%] p=0,5357	0,94 [0,67; 1,34] p=0,7531
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	3,94 [1,12; 14,52]	5/18 (27,8%)	NA [20,07; NA]	5,85 [1,22; 27,99] p=0,0244	2,49 [1,09; 5,71] p=0,0307	41,50% [8,90%; 74,00%] p=0,0125	3,85 [1,22; 12,16] p=0,0216
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht Verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0298. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,67; 1,34]; p=0,7531). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,85 [1,22; 12,16]; p=0,0216). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

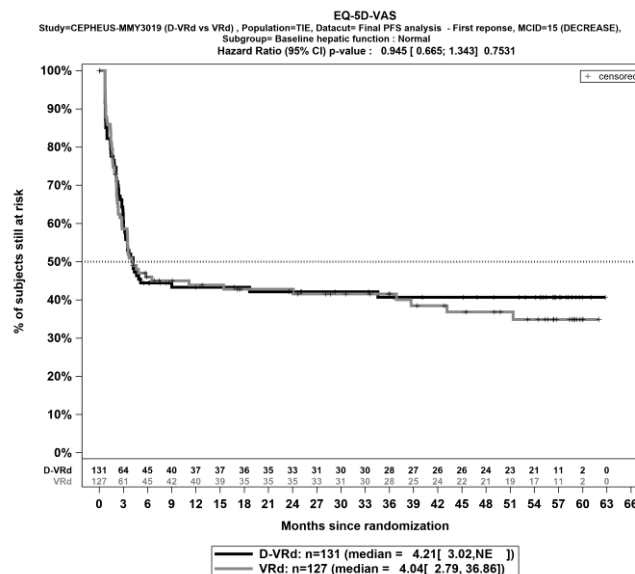


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte*, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

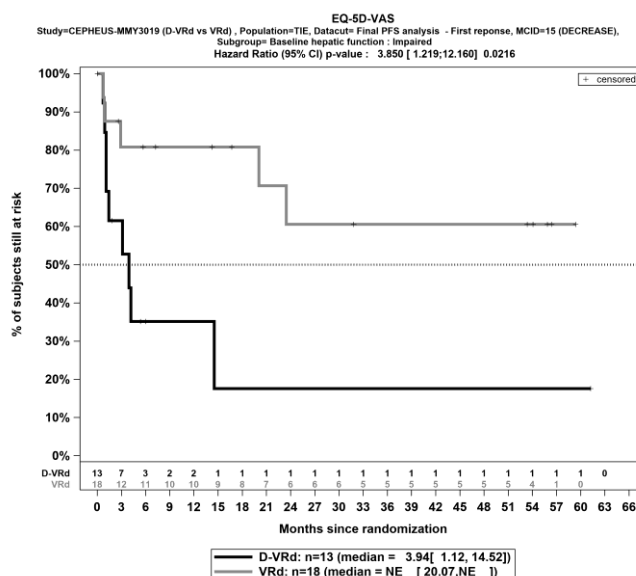


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung*, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe *Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte								
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	79/144 (54,9%)	3,71 [2,33; 8,35]	88/145 (60,7%)	3,45 [2,79; 4,01]	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3123	0,90 [0,74; 1,11] p=0,3234	-5,90% [-17,50%; 5,70%] p=0,3207	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5485
Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0431								
Standardrisiko	65/105 (61,9%)	3,25 [2,10; 4,47]	62/111 (55,9%)	3,84 [2,86; 5,91]	1,28 [0,75; 2,21] p=0,3678	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3668	6,00% [-7,10%; 19,10%] p=0,3655	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5227
Hochrisiko	8/20 (40,0%)	14,88 [0,82; NA]	13/18 (72,2%)	2,27 [1,38; 3,45]	0,26 [0,07; 1,00] p=0,0490	0,55 [0,30; 1,02] p=0,0570	-32,20% [-62,00%; -2,40%] p=0,0342	0,46 [0,18; 1,16] p=0,0993

Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: $p=0,0300$								
ECOG-PS 0	37/52 (71,2%)	1,46 [0,85; 3,48]	36/57 (63,2%)	2,86 [2,20; 3,98]	1,44 [0,64; 3,22] $p=0,3775$	1,13 [0,87; 1,47] $p=0,3747$	8,00% [-9,60%; 25,60%] $p=0,3722$	1,36 [0,85; 2,17] $p=0,1986$
ECOG-PS ≥ 1	42/92 (45,7%)	19,35 [3,71; NA]	52/88 (59,1%)	3,65 [2,79; 7,42]	0,58 [0,32; 1,05] $p=0,0720$	0,77 [0,58; 1,02] $p=0,0736$	-13,40% [-27,90%; 1,00%] $p=0,0685$	0,67 [0,44; 1,01] $p=0,0543$
Obstipation - Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: $p=0,0430$								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	79/111 (71,2%)	2,793 [1,446; 4,304]	82/116 (70,7%)	1,478 [1,117; 2,530]	1,024 [0,577; 1,816]; $p=0,9365$	1,007 [0,852; 1,189]; $p=0,9363$	0,5% [-11,3%; 12,3%] $p=0,9363$	0,779 [0,567; 1,070] $p=0,1235$
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	13/33 (39,4%)	NE [1,577; NE]	24/29 (82,8%)	2,021 [0,953; 3,713]	0,135 [0,041; 0,445]; $p=0,0006$	0,476 [0,302; 0,750]; $p=0,0014$	-43,4% [-65,0%; -21,8%] $p=<,0001$	0,379 [0,190; 0,756] $p=0,0059$
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Zyto genetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0431. In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,79; 1,60]; p=0,5227). In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,18; 1,16]; p=0,0993). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0300. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1, [0,85; 2,17]; p=0,1986). In der Kategorie *ECOG-PS ≥ 1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,44; 1,01]; p=0,0543). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0431. In der Kategorie *ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,779 [0,57; 1,07]; p=0,1235). In der Kategorie *ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Interventionsarms (HR=0,379 [0,19; 0,76]; p=0,0059). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

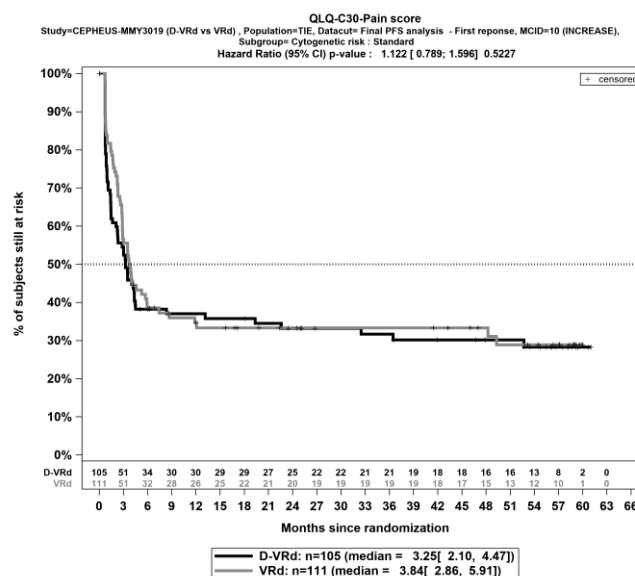


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Standardrisiko*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

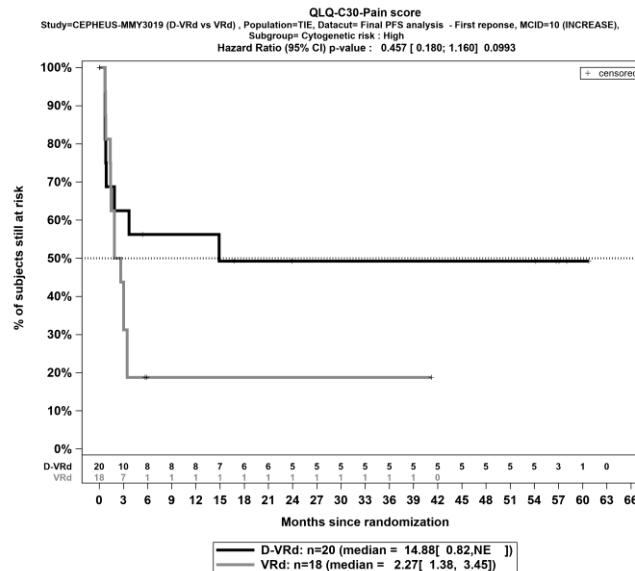


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *Zytogenetisches Risiko*, Kategorie *Hochrisiko*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

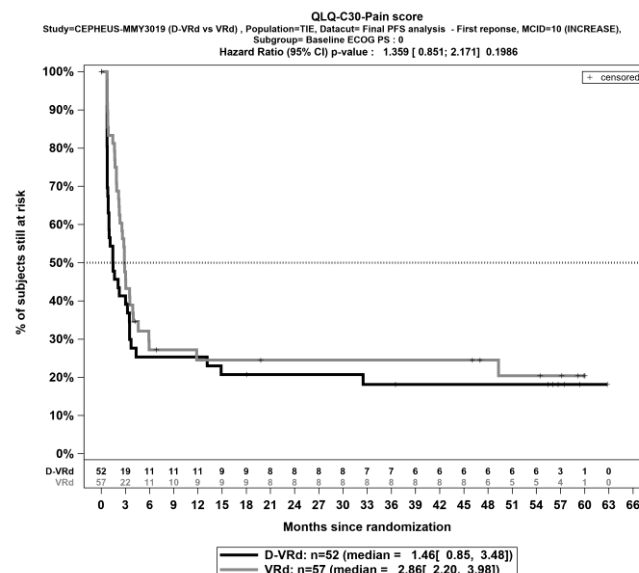


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS 0*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

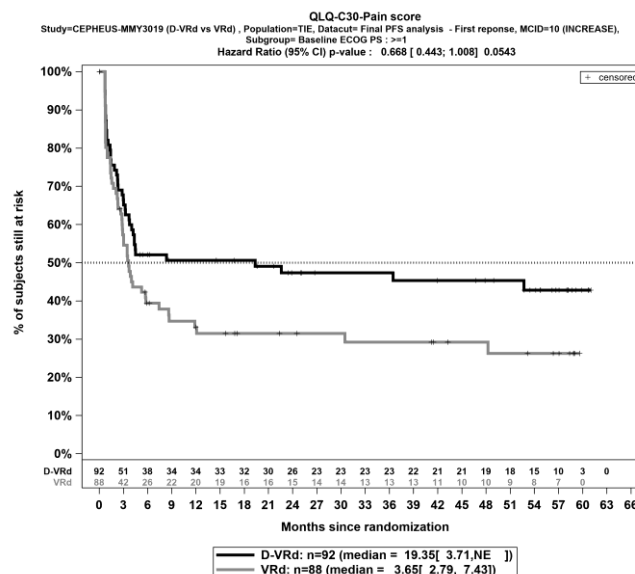


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS ≥ 1* , ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

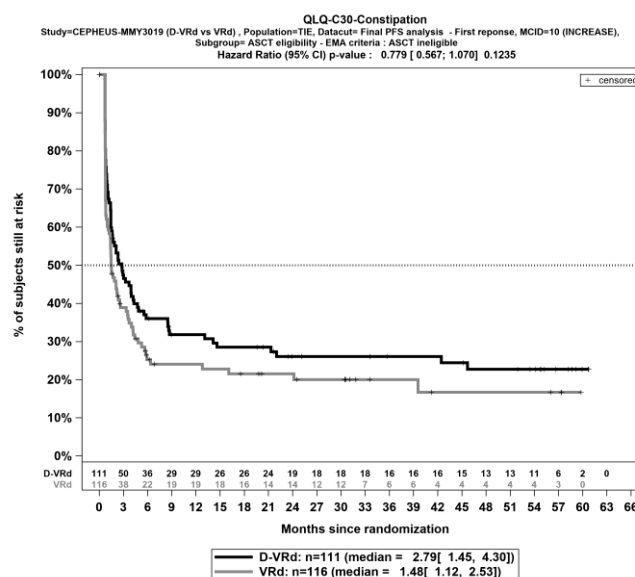


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)*, Kategorie *ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

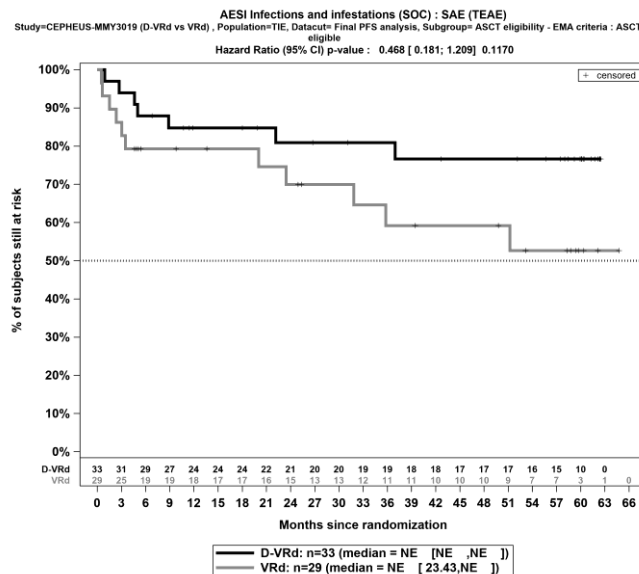


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)*, Kategorie *ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte								
Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/144 (66,7%)	2,40 [2,10; 3,48]	91/145 (62,8%)	2,86 [2,14; 4,21]	1,18 [0,73; 1,92] p=0,4937	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4968	3,80% [-7,20%; 14,80%] p=0,4959	1,19 [0,88; 1,59] p=0,2551
Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0081								
weiß	86/122 (70,5%)	2,33 [2,10; 3,25]	71/112 (63,4%)	3,09 [2,14; 4,40]	1,38 [0,80; 2,38] p=0,2493	1,11 [0,93; 1,33] p=0,2520	7,10% [-4,90%; 19,10%] p=0,2480	1,28 [0,93; 1,76] p=0,1295
andere	5/12 (41,7%)	NA [1,68; NA]	15/22 (68,2%)	2,14 [0,79; 4,21]	0,33 [0,08; 1,43] p=0,1391	0,61 [0,29; 1,26] p=0,1847	-26,50% [-60,50%; 7,50%] p=0,1265	0,34 [0,12; 0,94] p=0,0372
Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0324								
normal	85/131 (64,9%)	2,43 [2,10; 3,71]	81/127 (63,8%)	2,79 [2,10; 3,15]	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8532	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8529	1,10% [-10,60%; 12,80%] p=0,8529	1,02 [0,75; 1,39] p=0,9128
beeinträchtigt	11/13 (84,6%)	1,48 [0,76; 3,25]	10/18 (55,6%)	12,75 [3,71; 56,61]	4,40 [0,75; 25,84] p=0,0929	1,52 [0,95; 2,45] p=0,0818	29,10% [-1,10%; 59,30%] p=0,0592	3,29 [1,31; 8,22] p=0,0110

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,93; 1,76]; p=0,1295). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,12; 0,94]; p=0,0372). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0324. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,75; 1,39]; p=0,9128). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,29 [1,31; 8,22]; p=0,0110). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

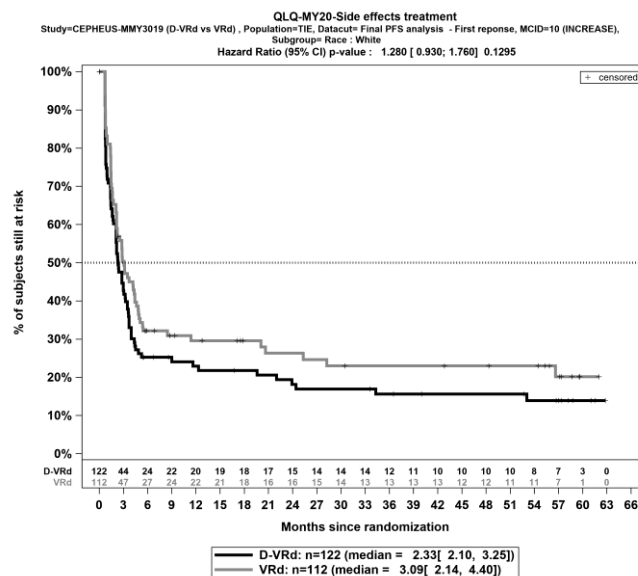


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

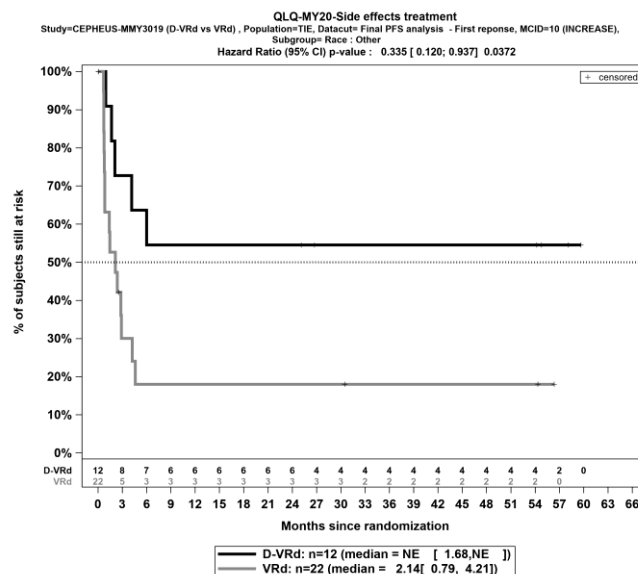


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe Abstammung, Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

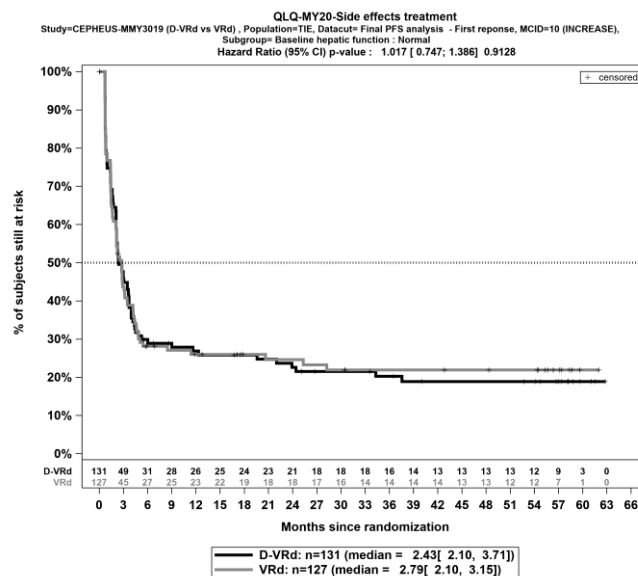


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *Leberfunktion, Kategorie normal*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

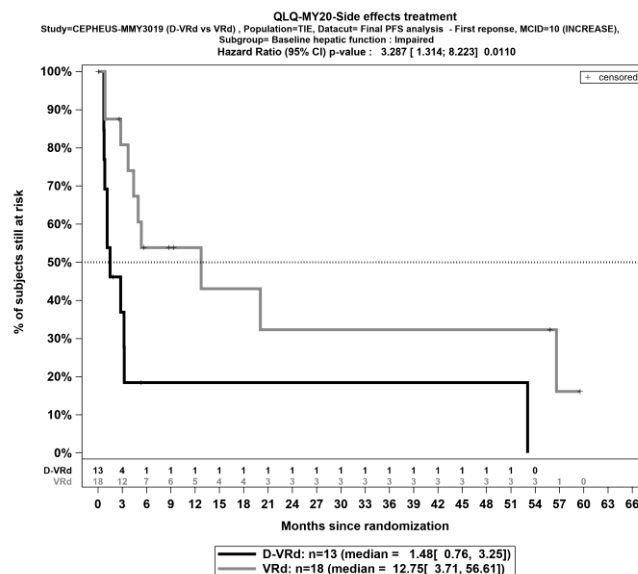


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte**

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20* – Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte								
Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	68/144 (47,2%)	8,38 [2,83; 54,41]	72/145 (49,7%)	13,67 [4,17; 36,11]	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6774	0,95 [0,75; 1,21] p=0,6801	-2,50% [-14,10%; 9,20%] p=0,6795	1,03 [0,74; 1,45] p=0,8439
Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0240								
Stadium I	28/50 (56,0%)	4,89 [1,45; 42,22]	18/48 (37,5%)	NA [13,67; NA]	2,12 [0,94; 4,76] p=0,0680	1,49 [0,96; 2,32] p=0,0742	18,50% [-0,90%; 37,90%] p=0,0618	1,93 [1,06; 3,51] p=0,0310
Stadium II	23/54 (42,6%)	4,63 [1,64; NA]	37/57 (64,9%)	2,84 [1,48; 28,65]	0,40 [0,19; 0,86] p=0,0189	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0232	-22,30% [-40,40%; -4,20%] p=0,0156	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1460
Stadium III	17/40 (42,5%)	9,30 [3,02; NA]	17/40 (42,5%)	5,75 [2,60; NA]	1,00 [0,41; 2,43] p=1,0000	1,00 [0,60; 1,67] p=1,0000	0,00% [-21,70%; 21,70%] p=1,0000	0,83 [0,42; 1,63] p=0,5868

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0240. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,93 [1,06; 3,51]; p=0,0310). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,40; 1,15]; p=0,1460). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,42; 1,63]; p=0,5868). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

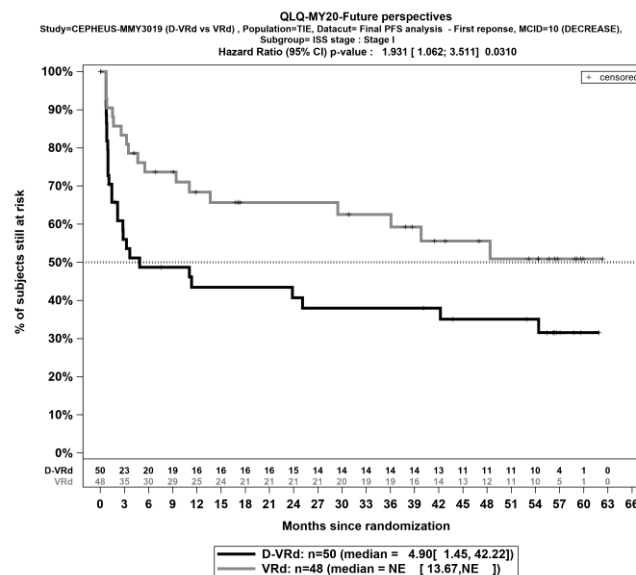


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe *ISS-Stadium*, Kategorie *Stadium I*, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

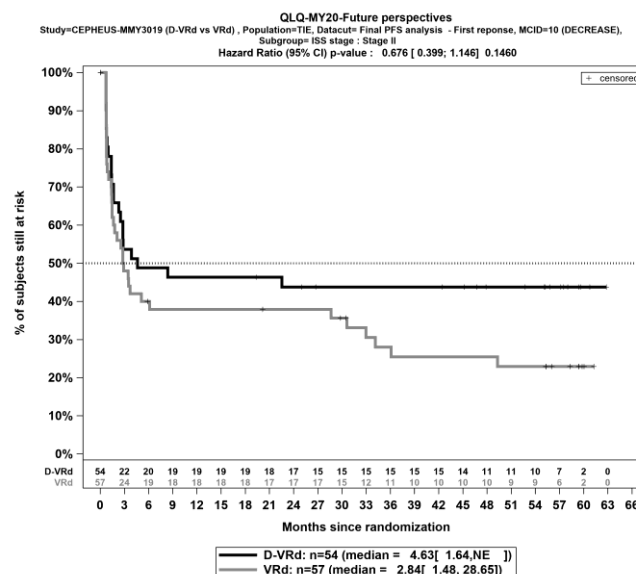


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie Stadium II, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

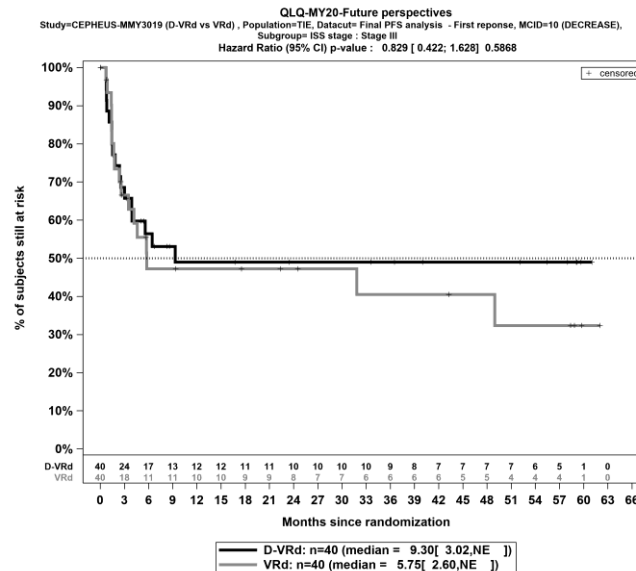


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Erstmalige Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 10 Punkte*, Subgruppe ISS-Stadium, Kategorie Stadium III, ASZT-ungeeignete Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse**UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation
Thrombozytopenie

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
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	55/144 (38,2%)	NA [51,25; NA]	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,81; 2,11] p=0,2531	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2670	6,5% [-4,9%; 17,8%] p=0,2637	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7308
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,0494								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	48/111 (43,2%)	NA [32,789; NA]	34/113 (30,1%)	NA [NA; NA]	1,770 [1,021; 3,069] p=0,0415	1,437 [1,010; 2,045] p=0,0439	13,2% [0,6% ; 25,7%] p=0,0393	1,324 [0,853; 2,056] p=0,2108
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	11/29 (37,9%)	NA [23,425; NA]	0,441 [0,143; 1,353] p=0,1512	0,559 [0,250; 1,252] p=0,1574	-16,7% [-39,2% ; 5,8%] p=0,1453	0,468 [0,181; 1,209] p=0,1170

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0494. In der Kategorie *ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,324 [0,85; 2,06]; p=0,2108). In der Kategorie *ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,468 [0,18; 1,21]; p=0,1170). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

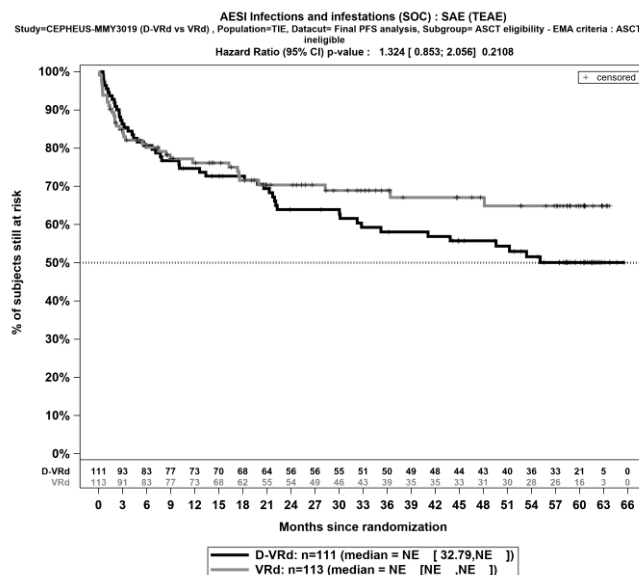


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe: *ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)*, Kategorie *ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

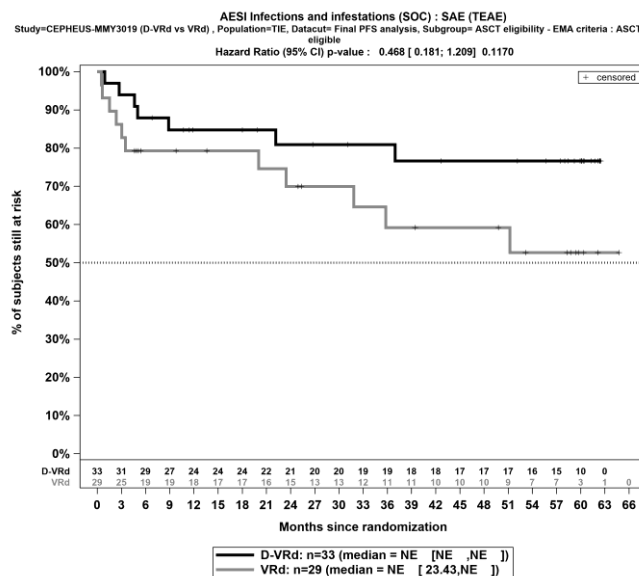


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, Subgruppe: *ASZT-Eignung (EMA-Kriterien)*, Kategorie *ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)*, *ASZT-ungeeignete Safety-Population*, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

UE von besonderem Interesse – PT Aggregation Zytopenie

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	117/144 (81,3%)	1,12 [0,69; 1,87]	94/142 (66,2%)	5,09 [1,48; 16,89]	2,21 [1,28; 3,80] p=0,0041	1,23 [1,06; 1,41] p=0,0046	15,00% [5,00%; 25,10%] p=0,0034	1,40 [1,06; 1,86] p=0,0191
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0448								
weiß	101/122 (82,8%)	0,79 [0,66; 1,87]	69/110 (62,7%)	6,24 [2,10; 18,33]	2,86 [1,55; 5,25] p=0,0006	1,32 [1,12; 1,56] p=0,0010	20,10% [8,80%; 31,30%] p=0,0005	1,66 [1,21; 2,27] p=0,0016
andere	8/12 (66,7%)	2,30 [0,26; NA]	17/21 (81,0%)	0,49 [0,36; 30,16]	0,47 [0,09; 2,38] p=0,3643	0,82 [0,53; 1,29] p=0,3984	-14,30% [-45,80%; 17,20%] p=0,3744	0,70 [0,29; 1,65] p=0,4134
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0463								
Europa	84/96 (87,5%)	1,12 [0,66; 1,84]	54/89 (60,7%)	11,07 [2,10; 20,07]	4,54 [2,17; 9,50] p<0,0001	1,44 [1,20; 1,73] p<0,0001	26,80% [14,70%; 38,90%] p<0,0001	1,88 [1,32; 2,67] p=0,0004
Nordamerika	22/31 (71,0%)	0,69 [0,49; 24,54]	17/26 (65,4%)	17,94 [0,49; 50,59]	1,29 [0,42; 3,97] p=0,6544	1,08 [0,76; 1,55] p=0,6547	5,60% [-18,70%; 29,90%] p=0,6523	1,17 [0,61; 2,24] p=0,6375
andere	11/17 (64,7%)	2,10 [0,26; NA]	23/27 (85,2%)	0,62 [0,36; 3,94]	0,32 [0,07; 1,37] p=0,1187	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1612	-20,50% [-46,90%; 5,90%] p=0,1280	0,69 [0,33; 1,43] p=0,3147

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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-Aggregation Zytopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	93/144 (64,6%)	2,79 [1,18; 11,66]	77/142 (54,2%)	22,57 [11,07; 38,80]	1,55 [0,96; 2,52] p=0,0746	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0748	10,30% [-0,90%; 21,40%] p=0,0711	1,33 [0,98; 1,81] p=0,0701
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0206								
weiß	78/122 (63,9%)	3,71 [1,15; 13,60]	52/110 (47,3%)	38,80 [14,39; NA]	1,98 [1,17; 3,35] p=0,0108	1,35 [1,07; 1,72] p=0,0130	16,70% [4,00%; 29,30%] p=0,0097	1,58 [1,11; 2,26] p=0,0120
andere	7/12 (58,3%)	45,50 [0,39; NA]	17/21 (81,0%)	1,38 [0,46; 30,16]	0,33 [0,07; 1,60] p=0,1670	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2179	-22,60% [-55,20%; 9,90%] p=0,1733	0,49 [0,20; 1,22] p=0,1261
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0277								
Europa	68/96 (70,8%)	1,87 [1,15; 9,33]	42/89 (47,2%)	38,80 [11,76; NA]	2,72 [1,48; 4,98] p=0,0011	1,50 [1,16; 1,94] p=0,0018	23,60% [9,80%; 37,40%] p=0,0008	1,84 [1,25; 2,73] p=0,0022
Nordamerika	16/31 (51,6%)	10,71 [0,62; NA]	15/26 (57,7%)	18,33 [0,72; NA]	0,78 [0,27; 2,23] p=0,6492	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6451	-6,10% [-32,00%; 19,80%] p=0,6453	0,89 [0,44; 1,82] p=0,7561
andere	9/17 (52,9%)	45,50 [0,69; NA]	20/27 (74,1%)	2,60 [0,49; 23,00]	0,39 [0,11; 1,42] p=0,1546	0,71 [0,43; 1,18] p=0,1885	-21,10% [-50,00%; 7,80%] p=0,1520	0,61 [0,28; 1,36] p=0,2296

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0448. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [1,21; 2,27]; p=0,0016). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,29; 1,65]; p=0,4134). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0463. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,88 [1,32; 2,67]; p=0,0004). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17 [0,61; 2,24]; p=0,6375). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,33; 1,43]; p=0,3147). 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-Aggregation Zytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0206. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [1,11; 2,26]; p=0,0120). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,20; 1,22]; p=0,1261). 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-Aggregation Zytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0277. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,84 [1,25; 2,73]; p=0,0022). In der Kategorie *Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,44; 1,82]; p=0,7561). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,28; 1,36]; p=0,2296). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

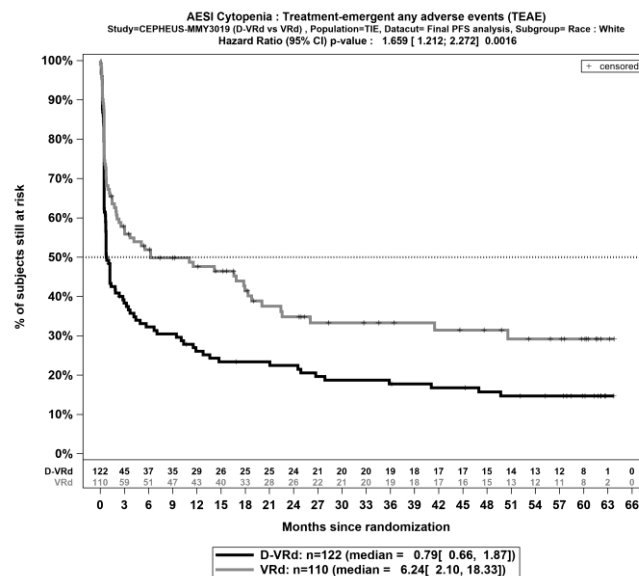


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* Abstammung, Kategorie weiß, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

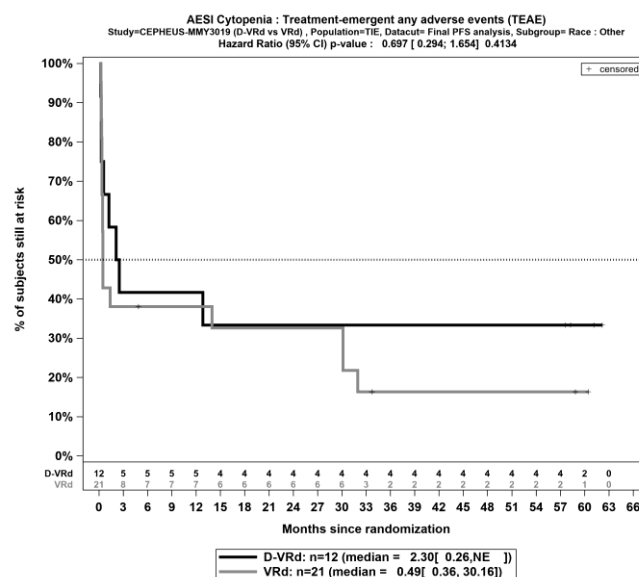


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* Subgruppe Abstammung, Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Safety-Population2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

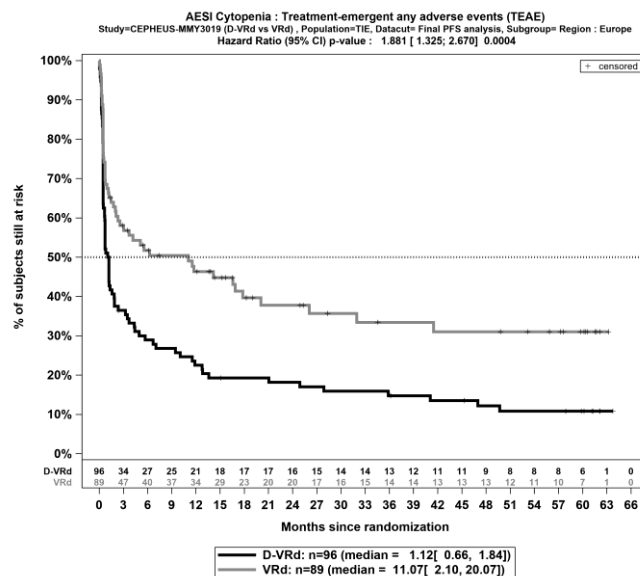


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

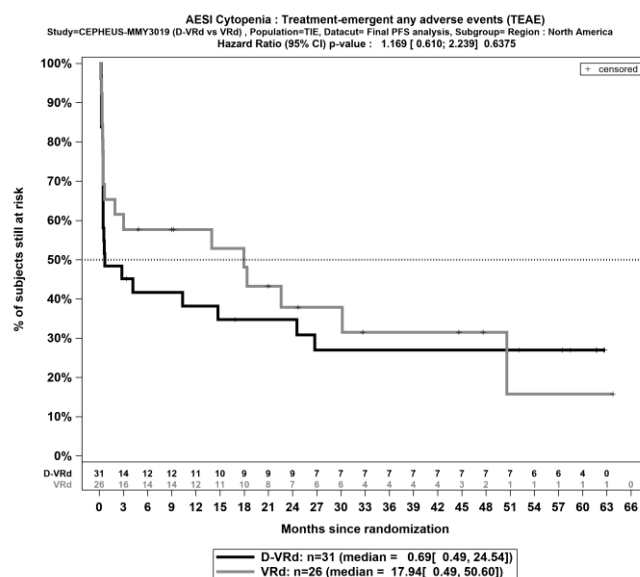


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* Subgruppe *Region*, Kategorie *Nordamerika*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

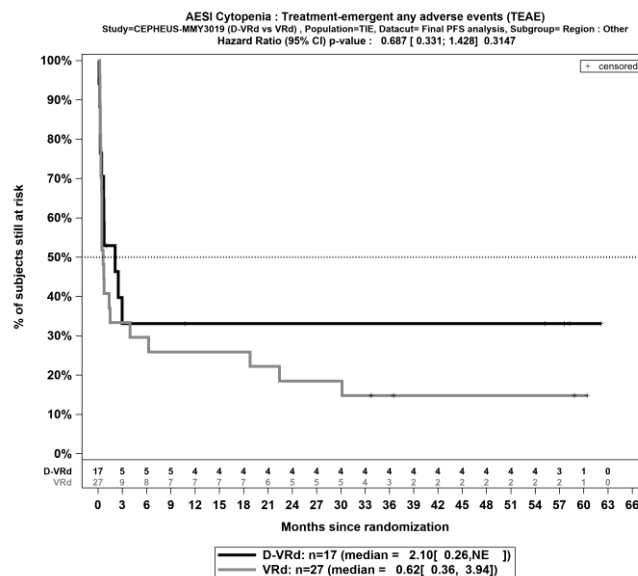


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

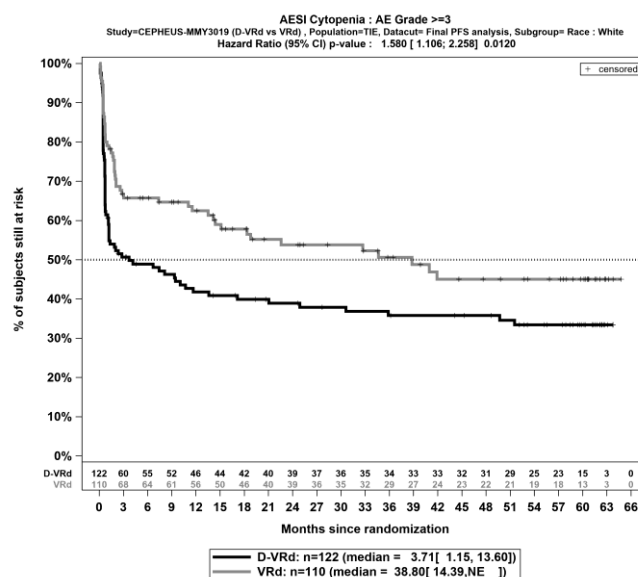


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

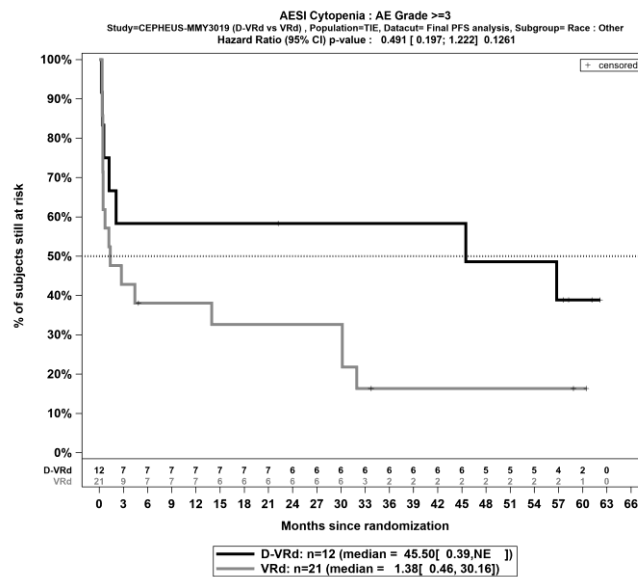


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie* Subgruppe *Abstammung, Kategorie andere*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

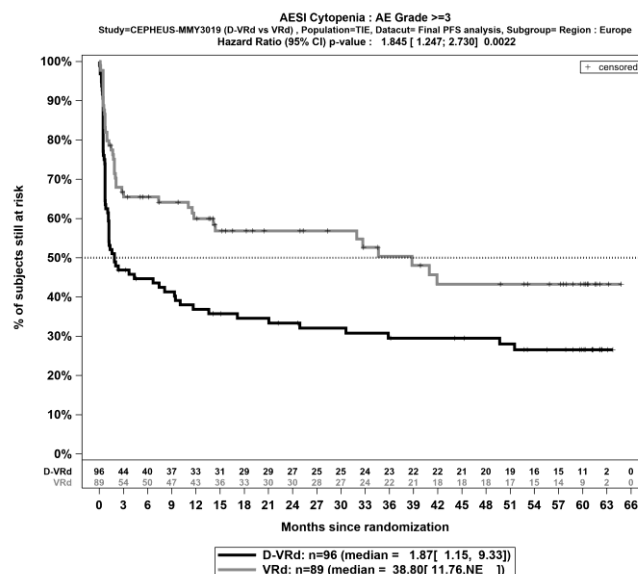


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse*, Subgruppe *Region, Kategorie Europa*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

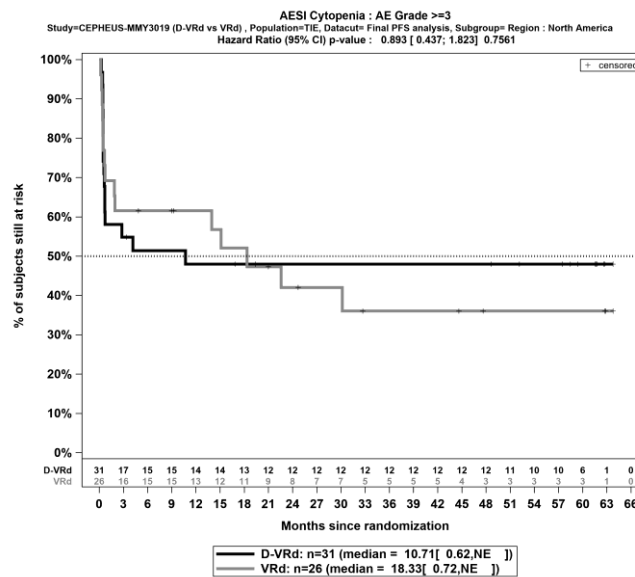


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Nordamerika*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

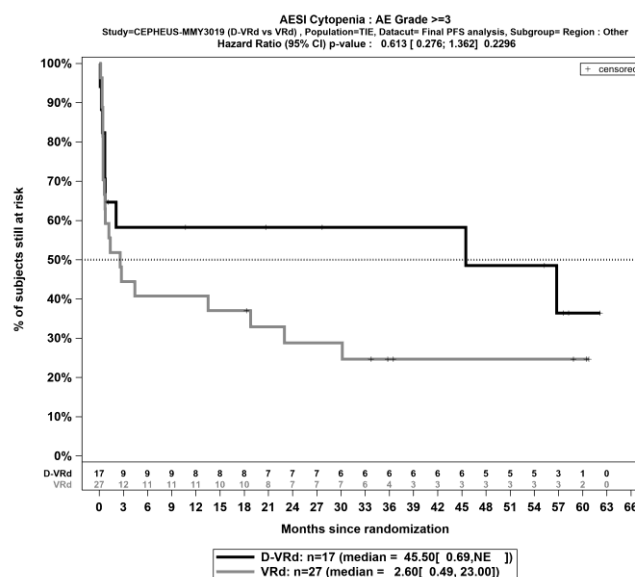


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse*, Subgruppe *Region*, Kategorie *andere*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/144 (48,6%)	51,94 [3,25; NA]	51/142 (35,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,05; 2,75] p=0,0295	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0312	12,60% [1,40%; 23,80%] p=0,0278	1,42 [0,98; 2,06] p=0,0633
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0198								
weiß	61/122 (50,0%)	50,50 [1,91; NA]	33/110 (30,0%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,36; 4,01] p=0,0020	1,67 [1,19; 2,33] p=0,0029	20,00% [7,70%; 32,30%] p=0,0015	1,94 [1,26; 3,00] p=0,0027
Andere	5/12 (41,7%)	NA [1,22; NA]	12/21 (57,1%)	0,49 [0,36; NA]	0,54 [0,13; 2,25] p=0,3994	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4184	-15,50% [-50,50%; 19,50%] p=0,3863	0,53 [0,18; 1,55] p=0,2442
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	44/144 (30,6%)	NA [NA; NA]	33/142 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,86; 2,54] p=0,1596	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1595	7,20% [-2,70%; 17,20%] p=0,1550	1,40 [0,88; 2,22] p=0,1514
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0113								
weiß	39/122 (32,0%)	NA [NA; NA]	19/110 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,21; 4,20] p=0,0100	1,85 [1,14; 3,00] p=0,0127	14,70% [3,80%; 25,60%] p=0,0081	2,06 [1,18; 3,60] p=0,0108
andere	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/21 (47,6%)	NA [0,49; NA]	0,10 [0,01; 0,92] p=0,0233	0,17 [0,03; 1,21] p=0,0766	-39,30% [-65,80%; -12,80%] p=0,0036	0,14 [0,02; 1,12] p=0,0635

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0198. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,94 [1,26; 3,00]; p=0,0027). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,18; 1,55]; p=0,2442). 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-Aggregation Thrombozytopenie* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,06 [1,18; 3,60]; p=0,0108). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,14 [0,02; 1,12]; p=0,0635). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

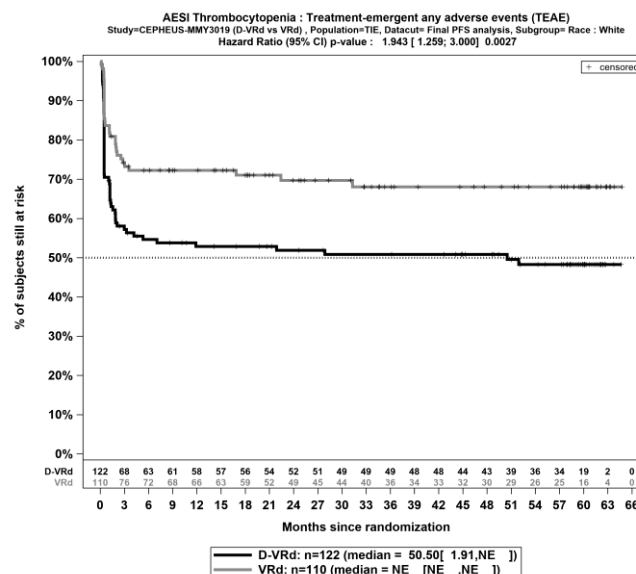


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

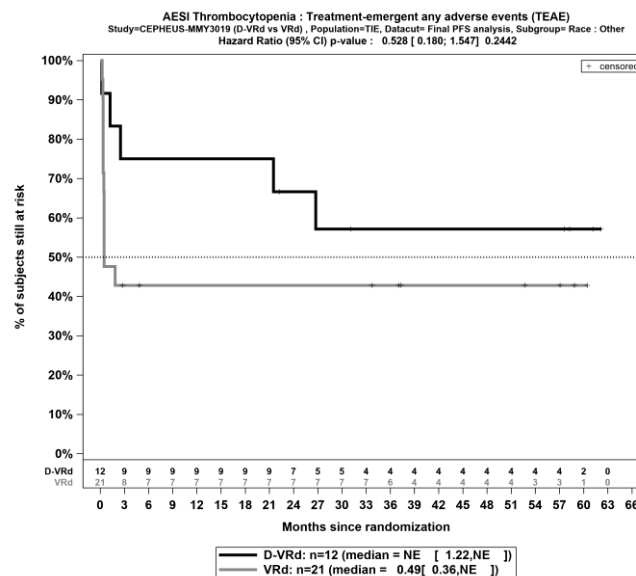


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

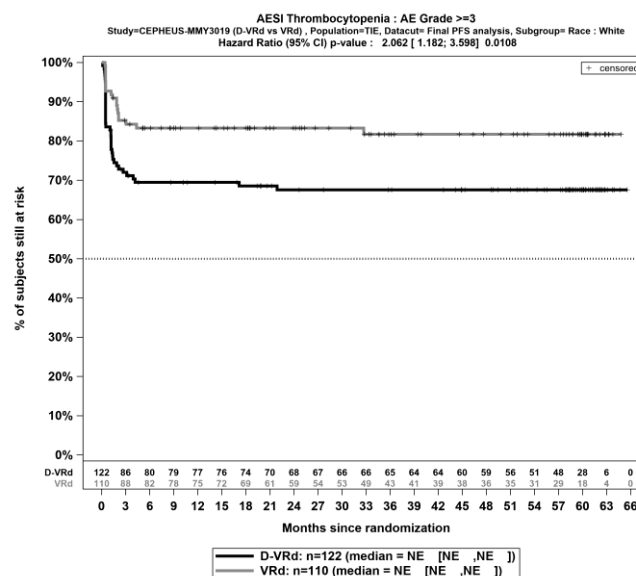


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie weiß, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

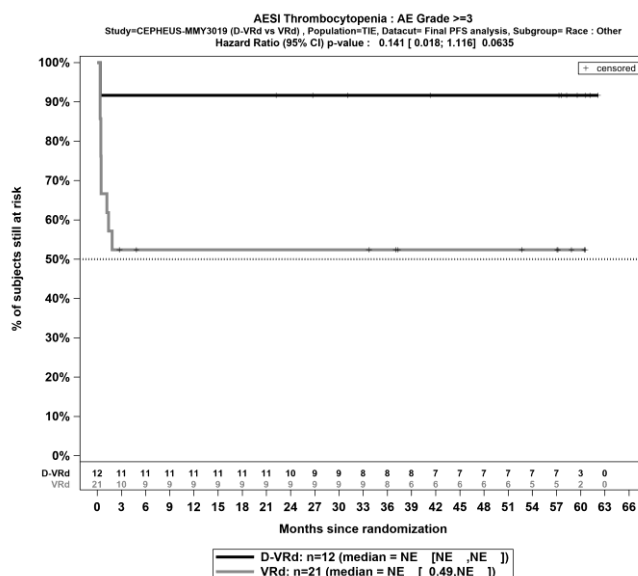


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie*, Subgruppe: *Abstammung, Kategorie andere, ASZT-ungeeignete Safety-Population*, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation VirusinfektionTabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,89; 3,57] p=0,0926	1,69 [0,90; 3,17] p=0,1022	6,80% [-1,20%; 14,70%] p=0,0942	1,42 [0,73; 2,75] p=0,2965
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0369								
weiß	18/122 (14,8%)	NA [NA; NA]	12/110 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,09] p=0,3845	1,35 [0,68; 2,68] p=0,3866	3,80% [-4,70%; 12,40%] p=0,3795	1,10 [0,53; 2,29] p=0,7972
andere	6/12 (50,0%)	30,13 [20,70; NA]	1/21 (4,8%)	NA [48,10; NA]	20,00 [2,00; 200,53] p=0,0026	10,50 [1,43; 77,17] p=0,0209	45,20% [15,50%; 75,00%] p=0,0029	12,39 [1,48; 103,51] p=0,0202
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,94; 3,71] p=0,0673	1,76 [0,94; 3,29] p=0,0768	7,50% [-0,60%; 15,50%] p=0,0689	1,52 [0,79; 2,94] p=0,2079
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0449								
weiß	19/122 (15,6%)	NA [NA; NA]	12/110 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,69; 3,27] p=0,2981	1,43 [0,73; 2,80] p=0,3014	4,70% [-4,00%; 13,30%] p=0,2922	1,19 [0,58; 2,46] p=0,6387
andere	6/12 (50,0%)	30,13 [20,70; NA]	1/21 (4,8%)	NA [48,10; NA]	20,00 [2,00; 200,53] p=0,0026	10,50 [1,43; 77,17] p=0,0209	45,20% [15,50%; 75,00%] p=0,0029	12,39 [1,48; 103,51] p=0,0202

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; 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: Ungewünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0369. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,53; 2,29]; p=0,7972). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=12,39 [1,48; 103,51]; p=0,0202). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0449. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,58; 2,46]; p=0,6387). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=12,39 [1,48; 103,51]; p=0,0202). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

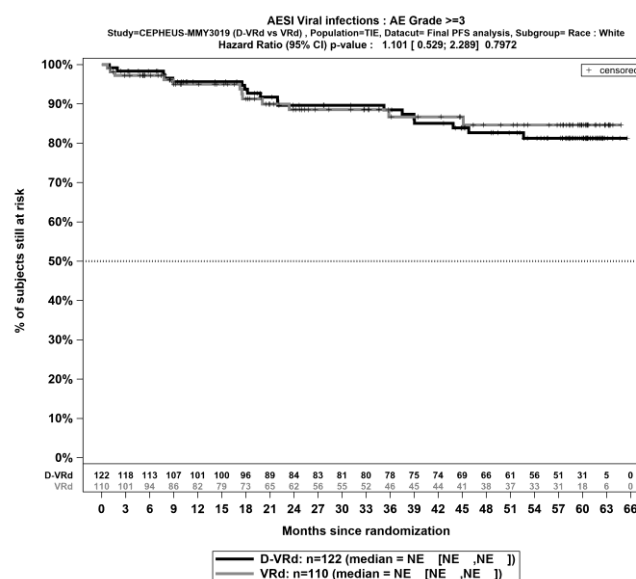


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

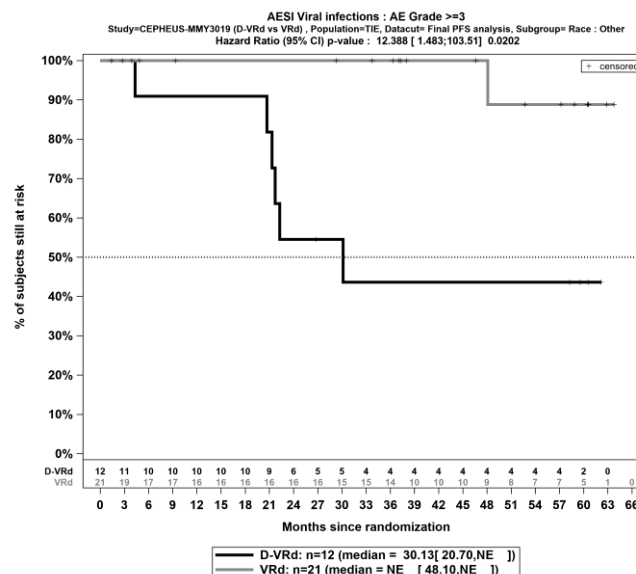


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Subgruppe: *Abstammung, Kategorie andere*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

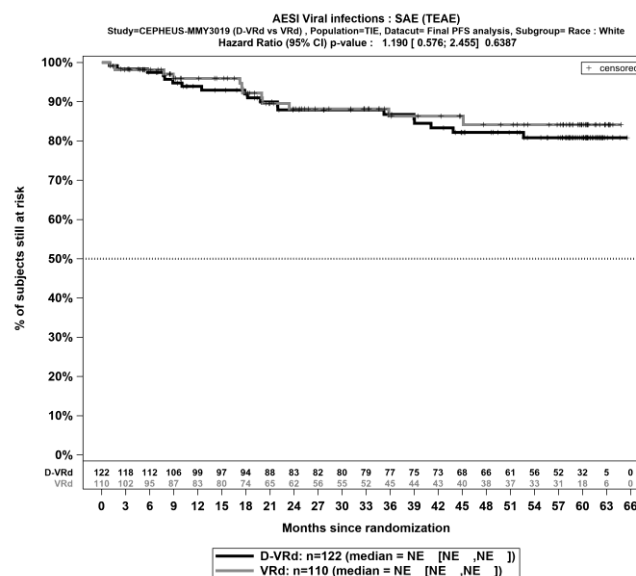


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Subgruppe: *Abstammung, Kategorie weiß*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

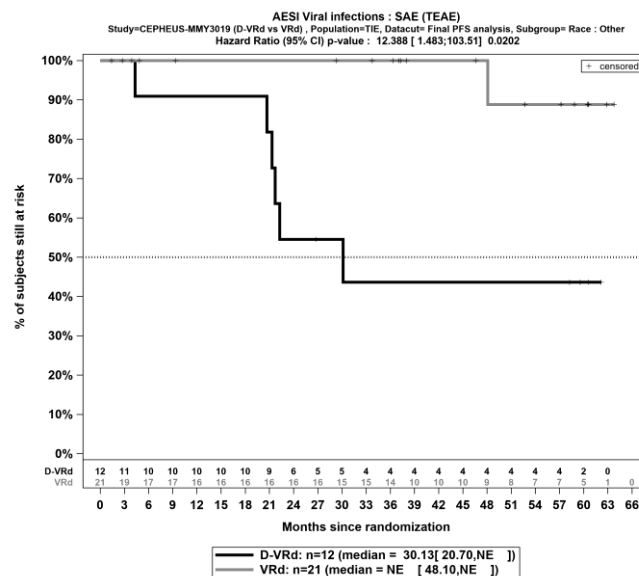


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *andere*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	55/144 (38,2%)	51,52 [39,56; NA]	28/142 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,45; 4,21] p=0,0005	1,94 [1,31; 2,88] p=0,0010	18,50% [8,10%; 28,90%] p=0,0005	1,60 [1,01; 2,53] p=0,0435
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0474								
weiblich	29/79 (36,7%)	46,59 [36,93; NA]	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,47; 7,93] p=0,0033	2,53 [1,29; 4,94] p=0,0066	22,20% [8,40%; 36,00%] p=0,0016	2,79 [1,32; 5,90] p=0,0071
männlich	26/65 (40,0%)	53,81 [39,56; NA]	19/80 (23,8%)	NA [38,97; NA]	2,14 [1,05; 4,38] p=0,0361	1,68 [1,03; 2,76] p=0,0381	16,30% [1,10%; 31,40%] p=0,0352	1,06 [0,59; 1,92] p=0,8390
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; 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; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0474. In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,79 [1,32; 5,90]; p=0,0071). In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,59; 1,92]; p=0,8390). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

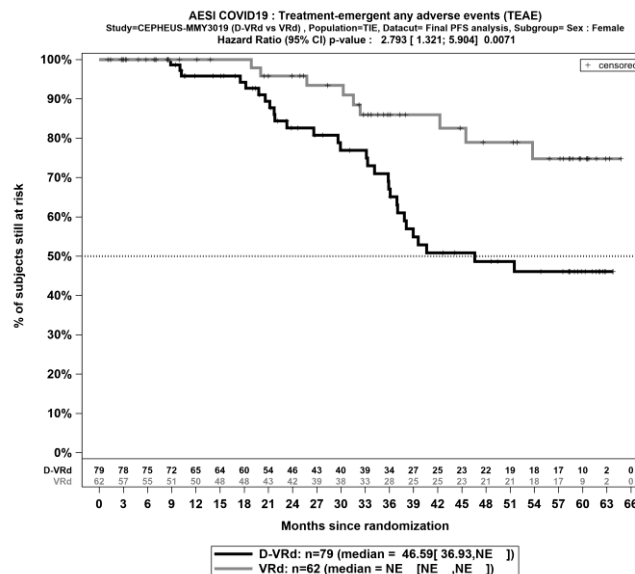


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

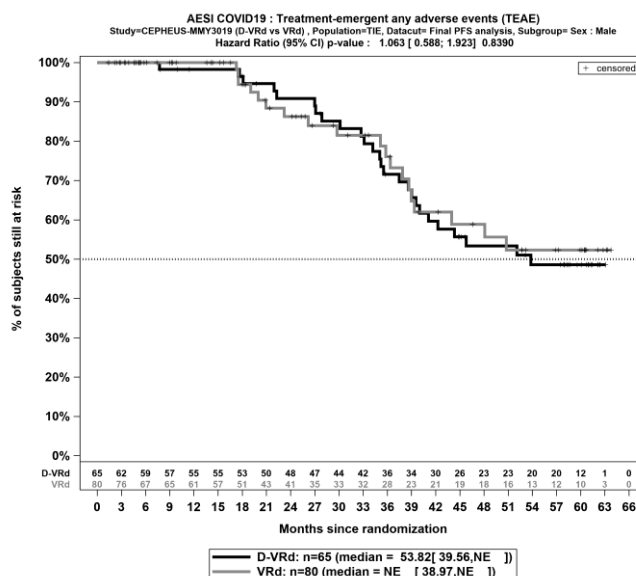


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19*, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie männlich, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	95/144 (66,0%)	3,02 [2,33; 4,43]	96/142 (67,6%)	3,35 [2,46; 4,11]	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7687	0,98 [0,83; 1,15] p=0,7703	-1,60% [-12,70%; 9,40%] p=0,7702	0,94 [0,71; 1,26] p=0,6995
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0281								
weiß	83/122 (68,0%)	2,86 [2,30; 4,34]	74/110 (67,3%)	3,38 [2,73; 4,76]	1,03 [0,60; 1,80] p=0,9019	1,01 [0,85; 1,21] p=0,9017	0,80% [-11,30%; 12,80%] p=0,9017	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7510
andere	5/12 (41,7%)	NA [1,15; NA]	16/21 (76,2%)	1,64 [1,08; 4,11]	0,22 [0,05; 1,03] p=0,0508	0,55 [0,27; 1,11] p=0,0961	-34,50% [-67,80%; -1,20%] p=0,0422	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0490
a: Analyse-Population: ASZT-ungeeignete 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-VRd 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-VRd an. Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HLT: Begriff hoher Ebene (High-Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; 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; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: Versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).								

Zum 2. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0281. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,77; 1,44]; p=0,7510). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,13; 1,00]; p=0,0490). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

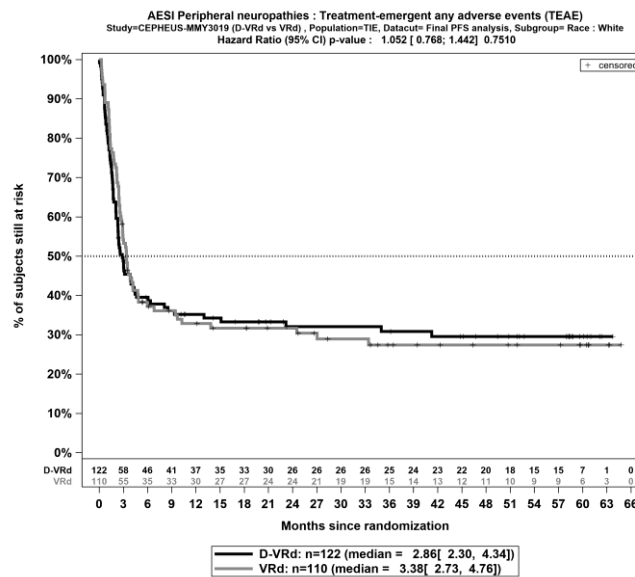


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

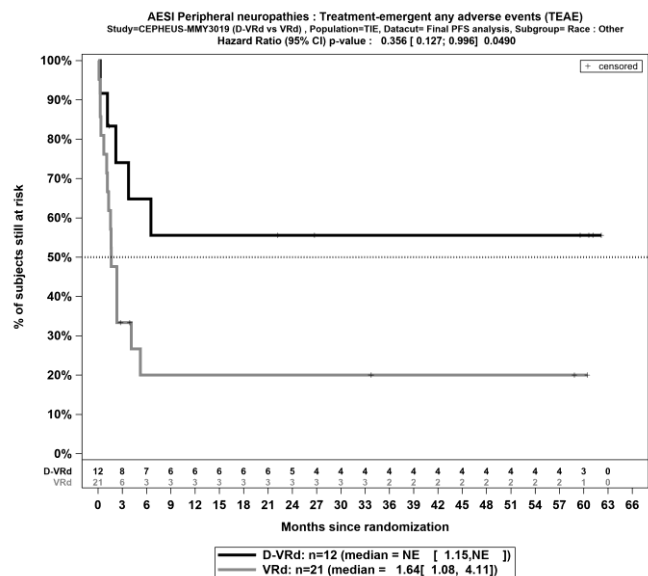


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC*, Subgruppe: *Abstammung*, Kategorie *andere*, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-124: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

54767414MMY3019 (NCT03652064, CEPHEUS)
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
Studiendokumente
Studienprotokoll 54767414MMY3019 (59), Amendments 1-6 (46, 47, 56, 60-62)
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3019 (63), Amendment 1 (64), Amendment 2 (58)
Studienbericht 54767414MMY3019 (2. Datenschnitt:) (3)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48)
Publikationen
Usmani et al. 2025 (51, 52)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT03652064 (53)

EU-CTR EudraCT 2018-001545-13 (54)
CTIS EUCT-2023-507312-13-00 (55)

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 4-125: 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 4-126: 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 4-127: 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 4-128: 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 4-129: 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 4-130: 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 Patienten		
<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 4-131: 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 4-132: 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 4-133: 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 4-134: 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 4-135: 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 CEPHEUS. Die Studie CEPHEUS hat die Evidenzstufe 1b.

Für die Studie CEPHEUS liegen Ergebnisse zum präspezifizierten 2. Datenschnitt vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens in der Zielpopulation erfolgt, der gängigen klinischen Praxis entsprechend, ein Zuschnitt der Studienpopulation auf Patienten ≥ 70 Jahre und Patienten jünger als 70 Jahre, die nach ärztlichem Ermessen beim Screening als nicht für eine ASZT geeignet eingestuft wurden. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Verzerrungspotenzial und methodische Qualität der Studie CEPHEUS werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Studie CEPHEUS können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Insgesamt lassen sich keine Einschränkungen identifizieren, welche die Aussagekraft der nutzenbewertungsrelevanten Evidenz schmälern. Der Vergleich der Patientencharakteristika der Analysepopulation und der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) sowie der Vergleich der Analysen auf der Grundlage der Analysepopulation und beider Subgruppen ASZT-ungeeignet, bzw. -geeignet (EMA-Kriterien) ergibt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

Die Aussagekraft der Studie CEPHEUS zur Ableitung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist in der Gesamtschau als hoch anzusehen. Limitationen im Verzerrungspotenzial der Endpunkte, bzw. Aussagekraft der Analysen werden in der Aussagewahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen berücksichtigt.

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 CEPHEUS erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist ein zentrales Therapieziel der Onkologie. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* weist einen numerischen Vorteil nahe der Signifikanzgrenze zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,66 [0,42; 1,04]; p=0,0702) auf, womit sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT ergibt.

Aufgrund eines hohen Anteils an COVID-19 Todesfällen zu einem frühen Zeitpunkt, als noch keine Schutzmaßnahmen etabliert waren, ist infolge der bekannten erhöhten Infektanfälligkeit, die durch Daratumumab induziert wird, eine Verzerrung in der Analyse des Gesamtüberlebens durch COVID-19 zuungunsten des Daratumumab-Arms in der Studie CEPHEUS anzunehmen. In der heutigen Versorgungssituation ist der Einfluss von COVID-19 minimiert, weshalb der Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle*, eine in Bezug auf die Versorgungsrealität unverzerrtere Analyse darstellt.

Im ergänzend dargestellten Endpunkt *Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle* ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (HR=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175).

4.4.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird insbesondere aus dem patientenrelevanten Endpunkt *anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)* und weiter den patientenberichteten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* abgeleitet. Außerdem werden die *MRD-*

Negativitätsrate und anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr und 2 Jahre) sowie als klinisch relevante Endpunkte das *Progressionsfreie Überleben* sowie die *Ansprechraten* ergänzend dargestellt.

Das mit der Therapie intendierte Ziel ist bei symptomatischen Patienten das langanhaltende und tiefe Ansprechen, bzw. die Langzeitremission. Patienten in einer Langzeitremission haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung und es tritt keine klinische Symptomatik auf, was einer funktionellen Heilung entspricht. Das Erreichen einer funktionellen Heilung ist für die Patienten im Anwendungsgebiet möglich und stellt unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis dar.

Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)

Der Zustand einer funktionellen Heilung, die der Abwesenheit klinisch sichtbarer Zeichen der Erkrankung gleichkommt, wird in der Studie CEPHEUS insbesondere durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* ausgedrückt.

Wie in allen onkologischen Erkrankungen ist das Auftreten eines Rezidivs nach vorheriger Abwesenheit der klinisch sichtbaren Zeichen der Erkrankung von hoher Relevanz für Patientinnen und Patienten.

Es zeigt sich in der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)* für die Schwellenwerte 10^{-5} (OR=2,04 [1,13; 3,68]; p=0,0181) und 10^{-6} (OR=2,41 [1,10; 5,27]; p=0,0248) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 104 % bis 141 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine patientenrelevante funktionelle Heilung zu erreichen.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte

Es zeigt sich in der *Symptomskala Obstipation* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Erstmalige Verschlechterung* um ≥ 10 Punkte. Das Risiko, eine patientenrelevante *Erstmalige Verschlechterung* einer *Obstipation* zu erleiden, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 31 % reduziert im Vergleich zum Kontrollarm (HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0108).

Für alle weiteren Symptomskalen sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

EQ-5D VAS und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Im *EQ-5D VAS* und *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

In der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,30 [0,18; 0,51]; $p<0,0001$). Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.5 ergibt sich daraus ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Ergänzende Darstellung

Entsprechend der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich auch für die ergänzend dargestellten Endpunkte *MRD-Negativitätsrate*, *Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr bzw. 2 Jahre)* und *Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq CR$)* statistisch signifikante Vorteile mit beiden Schwellenwerten zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab.

Ein Großteil der Patienten erreicht unter Daratumumab eine MRD-Negativität mit Schwellenwert 10^{-5} (60,4%) und auch dem konservativeren Schwellenwert 10^{-6} (45,8%). In der Studie CEPHEUS zeigt sich für beide Schwellenwerte ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab (Schwellenwert 10^{-5} : OR=2,37 [1,47; 3,80]; $p=0,0004$; Schwellenwert 10^{-6} : OR=2,28 [1,40; 3,73]; $p=0,0009$).

In der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (1 Jahr)* zeigen sich für die Schwellenwerte 10^{-5} (OR=2,27 [1,39; 3,70]; $p=0,0009$) und 10^{-6} (OR=2,47 [1,40; 4,34]; $p=0,0015$) und in der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (2 Jahre)* für die Schwellenwerte 10^{-5} (OR=2,14 [1,27; 3,61]; $p=0,0040$) und 10^{-6} (OR=1,92 [1,05; 3,53]; $p=0,0336$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen 80,6% der Studienteilnehmer ein *komplettes Ansprechen oder besser ($\geq CR$)*, im Kontrollarm 61,4 % (OR=2,65 [1,55; 4,54]; $p=0,0003$). Auch hier sind nachhaltige Ergebnisse zu beobachten, wie der statistisch signifikante Vorteil der Dauer des Ansprechens beweist (HR=0,37 [0,22; 0,60]; $p<0,0001$).

Die nachhaltige Wirksamkeit der Kombination D-VRd beweist sich ebenfalls durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab im *Progressionsfreien Überleben* (HR=0,51 [0,35; 0,74]; $p=0,0004$).

Fazit der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in der *anhaltenden MRD-Negativitätsrate (3 Jahre)* sowie der patientenberichteten Symptomatik. Die *Symptomskala Obstipation* weist einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Erstmaligen Verschlechterung* um ≥ 10 Punkte auf. Diese Ergebnisse werden gestützt durch die ergänzend dargestellten Endpunkte in der Morbidität. Bei dem durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* ausgedrückten Zustand der funktionellen Heilung, welcher der Abwesenheit klinisch sichtbarer Zeichen der Erkrankung gleichkommt, handelt es sich um eine nachhaltige und gegenüber der

zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab. Somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Gesamtraten

In den *UE*, die zum Therapieabbruch führen (*Abbruch aller Therapiekomponenten*) tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab auf (HR=0,33 [0,16; 0,66]; p=0,0018). Im Vergleich zum Kontrollarm haben Patienten im Behandlungsarm mit Daratumumab eine 67 % geringere Wahrscheinlichkeit, ein UE, das zum Therapieabbruch führt (alle Komponenten), zu erleiden.

Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist, was bei dem Abbruch aller Therapiekomponenten der Fall ist. Bei Mehrfachkombinationen, wie der vorliegenden 4-fach Kombination mit Daratumumab wird die Möglichkeit des patientenindividuellen Therapiemanagements als großer Vorteil gesehen, was allgemein mehr Flexibilität in der Therapie bedeutet.

Das flexiblere Therapiemanagement ermöglicht eine jeweils individuelle Adaption der Substanzen, was wiederum in einer besseren Verträglichkeit der Gesamttherapie und der Fortführung eben dieser wirksamen Therapie resultiert. Das bestätigen auch klinische Experten in unterschiedlichen Nutzenbewertungsverfahren (1, 2).

Für den behandelnden Arzt stellt der Abbruch aller Therapiekomponenten die letzte Handlungsmöglichkeit dar, auf UE zu reagieren. Mit dem Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist daher auch eine Zeit, in der der Patient nicht adäquat behandelt wird und eine nachfolgende Eskalation der Therapie erforderlich wird. Dies wirkt sich zusätzlich auf den Patienten psychisch belastend aus.

In keiner der weiteren 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. Im Anschluss werden die statistisch signifikanten SOC und PT diskutiert.

UE von besonderem Interesse*Neutropenie*

Im Rahmen der *UE von besonderem Interesse – Neutropenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,53 [1,09; 2,16]; p=0,0149). Nahezu alle Ereignisse sind auf das *PT Neutropenie* zurückzuführen, welches unten weiter beleuchtet wird.

Zytopenie

Im Rahmen der *UE von besonderem Interesse – Zytopenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,40 [1,06; 1,86]; p=0,0191). Der Group Term setzt sich zusammen aus Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Lediglich in dem *PT Neutropenie* ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* zu beobachten. Dieser Nachteil spiegelt sich bereits im *UE von besonderem Interesse Neutropenie*, der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dem *PT Neutropenie* wider.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208). Die meisten Ereignisse treten im *PT COVID-19* auf, welches unten weiter beleuchtet wird.

Virale Infektionen

Bei den *Viralen Infektionen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,49 [1,05; 2,11]; p=0,0270). Hier sind ebenfalls die meisten Ereignisse auf COVID-19 zurückzuführen (3).

COVID-19

Bei *COVID-19* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,60 [1,01; 2,53]; p=0,0435). Mit steigender Impfungsrate sank auch die Rate schwerwiegender COVID-19-Ereignisse und Sterblichkeit (3).

UE auf Ebene der SOC und PT*SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

In der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208). Die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* wurde bereits in den *UE von besonderem Interesse* näher betrachtet und ist maßgeblich auf das *PT COVID-19* zurückzuführen.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,50 [1,14; 1,98]; p=0,0043). Die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* gleicht dem bereits beschriebenen *UE von besonderem Interesse Zytopenie*. Einzig das *PT Leukopenie* wird hier zusätzlich betrachtet, welches jedoch ausgeglichen ist zwischen den Studienarmen (*Gesamt UE*: D-VRd: 11,1%; VRd: 12,0%).

PT COVID-19

In dem *PT COVID-19* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,66 [1,04; 2,67]; p=0,0347). Mit steigender Impfungsrate sank auch die Rate schwerwiegender COVID-19 Ereignisse und Sterblichkeit (3).

In dem *PT Erythem an der Injektionsstelle* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=2,86 [1,21; 6,79]; p=0,0169). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Konjunktivitis

In dem *PT Konjunktivitis* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=9,07 [1,16; 70,91]; p=0,0356). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Neutropenie

In dem *PT Neutropenie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=1,49 [1,06; 2,11]; p=0,0227). Es treten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den weiteren UE-Kategorien auf. Neutropenie gehört gemäß Fachinformation zu den häufigen Nebenwirkungen und entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von Daratumumab (4).

PT Unwohlsein

In dem *PT Unwohlsein* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=0,33 [0,13; 0,87]; p=0,0242).

PT Dehydration

In dem *PT Dehydration* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=0,27 [0,07; 0,98]; p=0,0457).

PT Trockenes Auge

In dem *PT Trockenes Auge* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=0,37 [0,14; 0,99]; p=0,0479).

PT Hämatom

In dem *PT Hämatom* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=9,89 [1,28; 76,70]; p=0,0283). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Dysurie

In dem *PT Dysurie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=3,20 [1,06; 9,66]; p=0,0394). Alle Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

PT Hypogammaglobulinämie

In dem *PT Hypogammaglobulinämie* tritt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der Kategorie *Gesamt UE* auf (HR=4,89 [1,09; 21,92]; p=0,0380). Die meisten Ereignisse sind CTCAE-Grad 1 oder 2 zuzuordnen (3).

Fazit der Ergebnisse der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Im Endpunkt *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* zeigt sich für den Behandlungsarm mit Daratumumab gegenüber der Vergleichstherapie eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Patienten unter Daratumumab haben eine 67 % geringere Wahrscheinlichkeit einen Verlust einer wirksamen Erstlinientherapie im Anwendungsgebiet zu erleiden.

Bei der Einzelbetrachtung von *UE von besonderem Interesse* und SOC/PT sind auf Ebene *Gesamt UE* Vor- und Nachteile aufgetreten, wobei letztere zu einem Großteil auf die *PT Neutropenie* und *COVID-19* zurückzuführen sind. Insgesamt bestätigt sich in der Studie CEPHEUS das bereits bekannte und gut zu steuernde Verträglichkeitsprofil von Daratumumab.

Daraus ergibt sich eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und aufgrund des in Abschnitt 4.3.1.3 beschriebenen Verzerrungspotenzial ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

In der Studie CEPHEUS 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 Analysepopulation. 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 gesamten Analysepopulation der Studie CEPHEUS abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

Die Ergebnisse der Studie CEPHEUS zeigen durch die Hinzunahme von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie VRd ein konsistentes Bild mit signifikanten Vorteilen in der Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. In den einzelnen Nutzenkategorien ergibt sich folgendes Bild:

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich im Endpunkt *Gesamtüberleben* ein numerisch deutlicher Vorteil zugunsten des Behandlungsarms mit Daratumumab. Es ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigen sich durch die anhaltende MRD-Negativität konsistente Vorteile im Behandlungsarm mit Daratumumab sowohl in den Endpunkten des Ansprechens als auch in der patientenberichteten Symptomatik. Die *Symptomskala Obstipation* weist einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab in der *Erstmaligen Verschlechterung* um ≥ 10 Punkte auf. Bei dem durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativität (3 Jahre)* ausgedrückten Zustand funktioneller Heilung, welcher der Abwesenheit klinisch sichtbarer Zeichen der Erkrankung gleichkommt, handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen sich keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab. Somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Nebenwirkungen** zeigen sich in der Studie CEPHEUS keine klinisch relevanten, über das bereits bekannte Verträglichkeitsprofil hinaus gehenden, zusätzlichen Nebenwirkungen durch die Hinzunahme von Daratumumab. Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse das bereits bekannte und gut zu steuernde Verträglichkeitsprofil von Daratumumab. Darüber hinaus zeigt der statistisch signifikante Vorteil zugunsten des Behandlungsarms in den *unerwarteten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* eine Vermeidung von relevanten Nebenwirkungen zum Vorteil der Kombination mit Daratumumab. Daraus ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die nicht für eine ASZT geeignet sind.

Tabelle 4-136: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie CEPHEUS (D-VRd vs. VRd)

Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 2. Datenschnitt (07.05.2024)
Gesamtbewertung Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtüberleben
NA vs. NA Monate HR=0,66 [0,42; 1,04]; p=0,0702
Mortalität Ergänzend dargestellte Endpunkte
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle
NA vs. NA Monate HR=0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175
Morbidität Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
25,7% vs. 14,5% OR=2,04 [1,13; 3,68]; p=0,0181
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
15,3% vs. 6,9% OR=2,41 [1,10; 5,27]; p=0,0248
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
3,06 vs. 1,64 Monate HR=0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0108
EORTC QLQ-C30 weitere Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. 63,21 Monate HR=0,30 [0,18; 0,51]; p<0,0001
Morbidität Ergänzend dargestellte Endpunkte

MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5} Zellen
60,4% vs. 39,3% OR=2,37 [1,47; 3,80]; p=0,0004
MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-6} Zellen
45,8% vs. 26,9% OR=2,28 [1,40 3,73]; p=0,0009
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
46,5% vs. 27,6% OR=2,27 [1,39; 3,70]; p=0,0009
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (1 Jahr), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
31,9% vs. 15,9% OR=2,47 [1,40; 4,34]; p=0,0015
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10^{-5} Zellen
36,8% vs. 21,4% OR=2,14 [1,27; 3,61]; p=0,0040
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (2 Jahre), Schwellenwert 10^{-6} Zellen
23,6% vs. 13,8% OR=1,92 [1,05; 3,53]; p=0,0336
Gesamtansprechen ($\geq$PR)
98,6% vs. 91,0% OR=7,17 [1,60; 32,11]; p=0,0033
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq$VGPR)
93,8% vs. 87,6% OR=2,12 [0,92; 4,87]; p=0,0720
Komplettes Ansprechen oder besser ($\geq$CR)
80,6% vs. 61,4% OR=2,65 [1,55; 4,54]; p=0,0003
Zeit bis zum ersten Ansprechen
0,79 vs. 0,79 Monate HR=1,14 [0,87; 1,49]; p=0,3470
Dauer des Ansprechens
NA vs. NA Monate HR=0,37 [0,22; 0,60]; p<0,0001
Progressionsfreies Überleben
NA vs. 49,61 Monate HR=0,51 [0,35; 0,74]; p=0,0004

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Kein Beleg für einen Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung	
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich der Verschlechterung	
Verträglichkeit	
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Gesamt UE	
0,13 vs. 0,23 Monate HR=1,20 [0,92; 1,57]; p=0,1771	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
0,87 vs. 1,48 Monate HR=1,05 [0,82; 1,36]; p=0,6858	
Schwerwiegende UE	
12,32 vs. 8,31 Monate HR=0,93 [0,70; 1,23]; p=0,6004	
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)	
NA vs. 44,19 Monate HR=0,76 [0,54; 1,07]; p=0,1146	
UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch aller Therapiekomponenten)	
NA vs. NA Monate HR=0,33 [0,16; 0,66]; p=0,0018	
UE von besonderem Interesse	
<i>Neutropenie</i>	
<i>Gesamt UE</i>	
21,06 vs. NA Monate HR=1,53 [1,09; 2,16]; p=0,0149	
<i>Zytopenie</i>	
<i>Gesamt UE</i>	
1,12 vs. 5,09 Monate HR=1,40 [1,06; 1,86]; p=0,0191	
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
<i>Gesamt UE</i>	
2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208	
<i>Virale Infektionen</i>	
<i>Gesamt UE</i>	

35,91 vs. 47,97 Monate HR=1,49 [1,05; 2,11]; p=0,0270
<i>COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 51,52 vs. NA Monate HR=1,60 [1,01; 2,53]; p=0,0435
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Gesamt UE</i> 2,66 vs. 3,98 Monate HR=1,35 [1,05; 1,74]; p=0,0208
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> <i>Gesamt UE</i> 0,94 vs. 4,17 Monate HR=1,50 [1,14; 1,98]; p=0,0043
<i>PT COVID-19</i> <i>Gesamt UE</i> 53,82 vs. NA Monate HR=1,66 [1,04; 2,67]; p=0,0347
<i>PT: Erythem an der Injektionsstelle</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,86 [1,21; 6,79]; p=0,0169
<i>PT Konjunktivitis</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,07 [1,16; 70,91]; p=0,0356
<i>PT Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 21,26 vs. NA Monate HR=1,49 [1,06; 2,11]; p=0,0227
<i>PT Unwohlsein</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,33 [0,13; 0,87]; p=0,0242
<i>PT Hypokaliämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=2,09 [1,26; 3,46]; p=0,0042
<i>PT Dehydration</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,27 [0,07; 0,98]; p=0,0457

<i>PT Trockenes Auge</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=0,37 [0,14; 0,99]; p=0,0479
<i>PT Hämatom</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=9,89 [1,28; 76,70]; p=0,0283
<i>PT Dysurie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=3,20 [1,06; 9,66]; p=0,0394
<i>PT Hypogammaglobulinämie</i> <i>Gesamt UE</i> NA vs. NA Monate HR=4,89 [1,09; 21,92]; p=0,0380
Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); D-VRd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ; EQ-5D: EuroQoL Five Dimensions; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: Nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.

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 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-1138). 2025 [abgerufen am: 15.04.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Isatuximab (D-1140). 2025 [abgerufen am: 15.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1174/2025-06-23_Wortprotokoll_Isatuximab_D-1140.pdf.
3. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report: 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 (CEPHEUS)*. 2024.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2025. 2025.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)*. Beschluss vom: 16. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-1020/2024-05-16_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-1014.pdf.
6. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025*. 2025 [abgerufen am: 12.08.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf.
7. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
8. Lefebvre CGJ, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, et al. *Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated March 2025]*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5.1* Cochrane. 2025 [abgerufen am: 10.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook>.
9. 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):451-455.
10. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren*

- der Nutzenbewertung.: 2025 [abgerufen am: 13.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
11. 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: 04.03.2025. 2025 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 12. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. Stand: Oktober 2024.: 2024 [abgerufen am: 10.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
 13. Leitlinienprogramm Onkologie. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Langversion 1.0. 2022 [abgerufen am: 14.03.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
 14. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473.
 15. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4695.
 16. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073-3079.
 17. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):28-35.
 18. Paiva B, Puig N, García-Sanz R, San Miguel JF, Grupo Español de Mieloma (GEM). Is this the time to introduce minimal residual disease in multiple myeloma clinical practice? *Clin Cancer Res*. 2015;21(9):2001-2008.
 19. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 6. Mai 2014. 2014.
 20. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison). Stand: 16. Mai 2024. 2024 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10498/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_TrG.pdf.
 21. EMA. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Stand: 18. November 2023. 2023

- [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
22. FDA. Food and Drug Administration. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018*. 2018 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
 23. Chavda S, Yong K. *Multiple myeloma*. Br J Hosp Med (Lond). 2017;78(2):C21-c27.
 24. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Stand: August 2013*. 2013 [abgerufen am:]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
 25. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L Valuation: Standard value sets*. 2025 [abgerufen am: 12.08.2025]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/>.
 26. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-674.
 27. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)*. Stand: 16. Mai 2019. 2019 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
 28. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. *Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Haematol. 2016;97(5):416-429.
 29. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Avelumab. Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2018*. 2018 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-GBA_Avelumab_D-308.pdf.
 30. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med. 2001;33(5):337-343.
 31. 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: 11.03.2025]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
 32. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. Stand: September 2019*. 2019 [abgerufen am: 24.09.2024]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
 33. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-1215.

34. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-559.
35. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-320.
36. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Stand: 18. März 2022. 2022 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RLXII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf.
37. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Berichte – Nr. 1060 Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2021 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-98_niraparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
38. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.
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 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG). Datum: 1. September 2022*. 2022 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf.
40. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-376.
41. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQC30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. J Clin Epidemiol. 1997;50(4):441-450.
42. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma*. Br J Haematol. 1996;92(3):604-613.
43. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)*. Stand: 03. Februar 2022. 2022 [abgerufen am: 11.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8236/2022-02-03_AM-RL-XII_Daratumumab_D-716_TrG.pdf.
44. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-*

- MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1670-1678.
45. EMA. European Medicines Agency. Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials. 2020 [abgerufen am: 10.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials-revision-1_en.pdf.
46. Janssen Research & Development LLC. Clinical Protocol: 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 (Amendment 4). 2020.
47. Janssen Research & Development LLC. Clinical Protocol: 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 (Amendment 5). 2022.
48. Johnson & Johnson. Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3019 CEPHEUS. Datenschnitt Mai 2024. 2025.
49. EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. Darzalex International non-proprietary name: EMEA/H/C/004077/II/0011. 26 July 2018. 2018.
50. EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Darzalex International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0029. 17 October 2019. 2019.
51. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med*. 2025;31(1366):1195–1202.
52. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, et al. Author Correction: Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med*. 2025;31(1366):1366.
53. Janssen Research & Development LLC. 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. 2025 [abgerufen am: 01.07.2025]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652064>.
54. Janssen-Cilag International NV. Clinical trials for eudract_number: 2018-001545-13. 2019 [abgerufen am: 01.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13.
55. Janssen-Cilag International. 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.

- 2018 [abgerufen am: 01.07.2025]. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507312-13-00>.
56. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol: 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 (Amendment 6)*. 2024.
57. RKI. Robert-Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. Datum. 21 Juli 2022. 2022 [abgerufen am: 10.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2022/29_22.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
58. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan: 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 (Amendment 2)*. 2021.
59. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol: 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*. 2018.
60. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol: 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 (Amendment 1)*. 2018.
61. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol: 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 (Amendment 2)*. 2019.
62. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol: 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 (Amendment 3)*. 2019.
63. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan: 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*. 2019.
64. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan: 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 (Amendment 1)*. 2021.

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 4-138 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.07.2025	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	771
2	Darzalex.mp.	34
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	32
4	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	39
5	945721-28-8.mp.	49
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	777
7	exp Bortezomib/	718
8	Bortezomib.mp.	2658
9	Velcade.mp.	297
10	(LDP 341 or LDP-341 or LDP341 or PS 341 or PS-341 or PS341).mp.	36
11	7 or 8 or 9 or 10	2690
12	exp Lenalidomide/	714
13	Lenalidomid*.mp.	3013
14	(IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid).mp.	231
15	(CC 5013 or CC-5013 or CC5013).mp.	76
16	12 or 13 or 14 or 15	3026
17	(VRd or VR or DVRd or DVR or RVd or RV or DRVd or DRV or Borte Len Dex or BorteLenDex).mp.	8456
18	(11 and 16) or 17	9251
19	6 and 18	255
20	remove duplicates from 19	255

Tabelle 4-139 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (R) 1946 to June 30, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.07.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (8) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (9)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	2168
2	Darzalex.mp.	27
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	2
4	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	2
5	945721-28-8.mp.	1
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2168
7	exp Bortezomib/	7371
8	Bortezomib.mp.	12077
9	Velcade.mp.	562
10	(LDP 341 or LDP-341 or LDP341 or PS 341 or PS-341 or PS341).mp.	437
11	7 or 8 or 9 or 10	12206
12	exp Lenalidomide/	3921
13	Lenalidomid*.mp.	6883
14	(IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid).mp.	156
15	(CC 5013 or CC-5013 or CC5013).mp.	69
16	12 or 13 or 14 or 15	6908
17	(VRd or VR or DVRd or DVR or RVd or RV or DRVd or DRV or Borte Len Dex or BorteLenDex).mp.	47938
18	(11 and 16) or 17	50018
19	6 and 18	343
20	remove duplicates from 19	341
21	exp randomized controlled trial/	643819
22	controlled clinical trial.pt.	95714

23	randomized.ab.	699014
24	placebo.ab.	260077
25	clinical trials as topic.sh.	205317
26	randomly.ab.	463407
27	trial.ti.	340407
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	1695835
29	exp animals/ not humans.sh.	5352071
30	28 not 29	1563965
31	randomized controlled trial.pt.	641856
32	randomized.mp.	1142469
33	placebo*.mp.	283155
34	31 or 32 or 33	1228322
35	19 and 30	82
36	19 and 34	74
37	35 or 36	90
38	limit 37 to (english or german)	87
39	remove duplicates from 38	87

Tabelle 4-140 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname		Embase 1974 to 2025 June 30
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		01.07.2025
Zeitsegment		1974 bis Datum der Suche
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (9)
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp daratumumab plus hyaluronidase/ or exp daratumumab/	9054
2	Daratumumab.mp.	9329
3	Darzalex.mp.	262
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	12
5	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	14
6	945721-28-8.rm.	8445
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	9331

8	exp bortezomib/	45521
9	Bortezomib.mp.	47002
10	Velcade.mp.	4250
11	(LDP 341 or LDP-341 or LDP341 or PS 341 or PS-341 or PS341).mp.	1705
12	179324-69-7.rn.	37768
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	47074
14	lenalidomide/	32092
15	Lenalidomid*.mp.	33292
16	(IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid).mp.	2056
17	(CC 5013 or CC-5013 or CC5013).mp.	582
18	191732-72-6.rn.	26285
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	33315
20	(VRd or VR or DVRd or DVR or RVd or RV or DRVd or DRV or Borte Len Dex or BorteLenDex).mp.	92772
21	(13 and 19) or 20	106501
22	7 and 21	3345
23	random*.tw.	2451506
24	placebo*.mp.	634037
25	double-blind*.tw.	322656
26	23 or 24 or 25	2757179
27	22 and 26	526
28	27 not Medline.cr.	523
29	limit 28 to (english or german)	523
30	remove duplicates from 29	495
31	30 not conference abstract.pt.	262

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 4-141 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.07.2025
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR (HUMAX CD38) OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR (HLX 15) OR HLX-15 OR HLX15 OR (JNJ 54767414) OR JNJ-54767414 OR JNJ54767414 OR 945721-28-8 [Other Terms]
Treffer	409

Tabelle 4-142 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.07.2025
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR (HUMAX CD38) OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR (HLX 15) OR HLX-15 OR HLX15 OR (JNJ 54767414) OR JNJ-54767414 OR JNJ54767414 OR 945721-28-8 [SearchTerm]
Treffer	118

Tabelle 4-143 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	01.07.2025
Suchstrategie	DARATUMUMAB, DARZALEX, (HUMAX CD38), HUMAX-CD38, HUMAXCD38, HLX 15, HLX-15, HLX15, JNJ 54767414, JNJ-54767414, JNJ54767414 [SearchTerm]
Treffer	77

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-144 (Anhang): In systematischer Literaturrecherche identifizierte, aber ausgeschlossene Publikationen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Cavo, M, Tacchetti P, Zamagni E. Front-line treatment of multiple myeloma. HemaSphere. 2019; 3(S2): 127–130	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-145 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	409	408	1
EU-CTR	118	117	1
CTIS	77	76	1
Summe	604	601	3

Tabelle 4-146 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1.	NCT05679258	Shanghai Henlius Biotech. A Phase I Study to Compare the Pharmacokinetic Characteristics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity (Randomized, Double-blind, Parallel Controlled) of HLX15 With Daratumumab Injection in Healthy Chinese Male Subjects. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05679258 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
2.	NCT06895512	Shanghai Henlius Biotech. A Randomized, Double-blind, Parallel-controlled, Multicenter, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HLX15-IV Versus DARZALEX® in Combination with Lenalidomide-Dexamethasone (Rd) in Transplant-ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 26.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06895512 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
3.	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical K.K. A Phase 1b Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(MM). [online]. Stand: 07.03.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02497378 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	
4.	NCT05898646	Mayo Clinic. Phase II Study Evaluating Maintenance in Light Chain Amyloidosis (EMILIA). [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898646 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
5.	NCT06785415	Mayo Clinic. Phase 1/2 Trial of Elotuzumab, Daratumumab, Ibrandomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 19.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06785415 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
6.	NCT03320707	Janssen Research & Development, LLC. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants. [online]. Stand: 03.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03320707 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
7.	NCT01998971	Janssen Research & Development, LLC. An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Regimens for the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 25.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01998971 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
8.	NCT06287944	City of Hope Medical Center. Phase I Study of Escalating Doses of 225Ac-DOTA-Anti-CD38 Daratumumab Monoclonal Antibody Added to the Conditioning Regimen of Fludarabine, Melphalan and Organ Sparing Total Marrow and Lymphoid Irradiation (TMLI) as Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287944 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
9.	NCT06042725	Mayo Clinic. Phase I Clinical Trial of Bcl2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (Ven-Rd), Daratumumab and Dexamethasone (Ven-Dd), or Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone (Ven-DRd) in t(11;14) Multiple Myeloma. [online]. Stand: 22.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06042725 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
10.	NCT03537599	Sumithira Vasu. Phase I/II Clinical Trial of Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. [online]. Stand: 21.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03537599 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11.	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. Daratumumab Infusion Acceleration. [online]. Stand: 09.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02944565 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Intervention
12.	NCT04407442	University of California, San Francisco. Phase II Study of Daratumumab in Combination With Azacitidine and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Previously Treated With Daratumumab. [online]. Stand: 30.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04407442 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
13.	NCT03622775	M.D. Anderson Cancer Center. Daratumumab-Based Maintenance in Patients With Relapsed Multiple Myeloma After Salvage Autologous Stem Cell Transplantation. [online]. Stand: 25.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622775 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
14.	NCT02977494	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment Including Subjects Undergoing Hemodialysis: A Phase 2, Open-label, Multicenter Trial. [online]. Stand: 31.05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02977494 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
15.	NCT03067571	M.D. Anderson Cancer Center. An Open-Label, Phase 2 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. [online]. Stand: 21.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03067571 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
16.	NCT06571864	University of Turin, Italy. AL Amyloidosis and Anti-CD38-Daratumumab. [online]. Stand: 26.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06571864 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
17.	NCT05363111	City of Hope Medical Center. Phase 1 Trial of ¹¹¹ Indium/ ²²⁵ Actinium-DOTA-Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05363111 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
18.	NCT06371534	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. A Randomized, Double-blind, Single-dose, Parallel Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of QL2109 and DARZALEX FASPRO® in Healthy Male Adults. [online]. Stand: 11.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06371534 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
19.	NCT03473730	M.D. Anderson Cancer Center. A Pilot Study of Daratumumab (CD38 Antagonist) in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma or Muscle Invasive Bladder Cancer. [online]. Stand: 30.01.2025. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03473730 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
20.	NCT00574288	Janssen Research & Development, LLC. Daratumumab (HuMax®-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma - Open Label, Dose-escalation Followed by Open Label, Single-arm Study. [online]. Stand: 27.04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00574288 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation
21.	NCT03177460	M.D. Anderson Cancer Center. A Pilot Presurgical Study of Daratumumab (CD38 Antagonist) or JNJ-40346527 in Men With High-Risk Localized Prostate Cancer Followed by Radical Prostatectomy. [online]. Stand: 03.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03177460 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
22.	NCT06169215	National Cancer Institute (NCI). A Randomized Phase 2 Study of Daratumumab-Selinexor-Velcade-Dexamethasone (Dara-SVD) for High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 05.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06169215 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
23.	NCT03311828	City of Hope Medical Center. A Pilot/Feasibility Trial of ⁶⁴ Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 12.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03311828 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
24.	NCT04121260	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1, Open-label, Multicenter Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Subjects With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 08.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04121260 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
25.	NCT05749276	Nantes University Hospital. Multicentric Phase 1 Study With Escalation of Doses of Daratumumab in Combination With Chemotherapy (Idarubicin and Cytarabine) in Patients of 60 Years Old or More With Adverse Risk Acute Myeloblastic Leukemia (AML) (DARALAM). [online]. Stand: 18.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05749276 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
26.	NCT07026604	Beijing Tiantan Hospital. A Study on the Safety and Preliminary Efficacy of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Daratumumab in the Treatment of Refractory Familial Cerebral Cavernous Malformations. [online]. Stand: 18.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07026604 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
27.	NCT04230304	Mayo Clinic. A Phase II Study of Daratumumab and Ibrutinib for Relapsed / Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (DIRECT). [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230304 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28.	NCT04251065	Fondazione Italiana Linfomi - ETS. A Phase II, Open Label, Multicenter Trial of Daratumumab in Combination With Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin (D-GDP) in Patients With Relapsed/Refractory CD38 Positive Peripheral T-cell Lymphoma Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma (AITL) and Other Nodal Lymphomas of Tfh Cell Origin. [online]. Stand: 28.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04251065 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
29.	NCT03023423	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Subjects With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. [online]. Stand: 20.11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03023423 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Patientenpopulation
30.	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical K.K. A Phase I Study of JNJ-54761414 (Daratumumab) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 26.09.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02116569 [Zugriff: 01.07.2025]. 2016	Patientenpopulation
31.	NCT02852837	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy. [online]. Stand: 16.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02852837 [Zugriff: 01.07.2025]. 2020	Patientenpopulation
32.	NCT03447808	Jennifer Woyach. Daratumumab and Ibrutinib for Symptomatic, Treatment-Naive CLL: A Phase 1b Proof-of-Concept Study. [online]. Stand: 04.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03447808 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
33.	NCT04814615	Hoag Memorial Hospital Presbyterian. A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma: Phase 2 Trial of Clinical Applications. [online]. Stand: 27.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04814615 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Intervention
34.	NCT05849740	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China. A Multicenter, Single-arm Exploratory Study of CD38 (Daratumumab) Monoclonal Antibody (Daratumumab) Combined Corticosteroid in the Treatment of Acquired Hemophilia A (AHA). [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849740 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
35.	NCT06838962	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China. A Prospective, One-arm and Open Clinical Study to Assess Safety and Efficacy of Anti-CD38 Antibody in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia. [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06838962 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT06838962 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
36.	NCT05392946	Mayo Clinic. Phase 1/2 Trial of Iberdomide in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (IDEAL). [online]. Stand: 20.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392946 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
37.	NCT05835726	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. Daratumumab-containing Induction Effects on Stem Cells Mobilization, collection and Engraftment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (DILEMMA). [online]. Stand: 01.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05835726 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Intervention
38.	NCT03477539	Mayo Clinic. Phase II Trial of Daratumumab for Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients. [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03477539 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
39.	NCT06541860	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Salvage Regimens in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to Lenalidomide and MoAbs: Evidence From Real World Experience. [online]. Stand: 07.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06541860 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
40.	NCT06742138	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel-Controlled, Phase III Clinical Study to Evaluate QL2109/ DARZALEX FASPRO® in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. [online]. Stand: 19.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06742138 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
41.	NCT05974969	Biocad. A Randomized, Double-Blind, Comparative Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Immunogenicity of Single Intravenous Infusion of BCD-264 and Darzalex® in Healthy Volunteers. [online]. Stand: 18.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05974969 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
42.	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium. A Multicenter, Open-Label Feasibility Study of Daratumumab With Dose-Adjusted EPOCH in Newly Diagnosed Plasmablastic Lymphoma With or Without HIV. [online]. Stand: 29.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04139304 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
43.	NCT03283917	M.D. Anderson Cancer Center. A Safety Study of Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. [online]. Stand: 01.05.2025. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03283917 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
44.	NCT03763162	M.D. Anderson Cancer Center. A Phase 2 Study of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD), Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone (DId) for Relapsed and/or Refractory Myeloma. [online]. Stand: 06.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03763162 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
45.	NCT05913596	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. A Multicenter, Prospective, One-arm Clinical Study. [online]. Stand: 14.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05913596 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
46.	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute. A Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 05.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03236428 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
47.	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical K.K. A Phase 1 Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 14.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03242889 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
48.	NCT06015724	Georgetown University. A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Anti-CD38 Antibody in Combination With KRAS Vaccine and Anti-PD-1 Antibody in Subjects With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. [online]. Stand: 05.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06015724 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
49.	NCT04810754	Charite University, Berlin, Germany. 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. [online]. Stand: 23.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04810754 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
50.	NCT05807048	NYU Langone Health. A Single-Arm Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (SC) in Previously Treated STK11/LKB1 Mutated Non-small Cell Lung Cancer. [online]. Stand: 12.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807048 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
51.	NCT05671757	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Targeting CD38 With Daratumumab in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Phase 1b Dose Escalation Safety Trial (ITN093AI). [online]. Stand: 29.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05671757 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
52.	NCT04824794	Genmab. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04824794 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
53.	NCT03346135	City of Hope Medical Center. A Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase II Study of Daratumumab as Consolidation/Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 28.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03346135 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
54.	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. Phase II Trial of Daratumumab Retreatment in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 15.06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841565 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
55.	NCT06904040	Sichuan Provincial People's Hospital. A Prospective, Single-Center, Single-Arm Clinical Study to Evaluate the Novel Humanized Cluster of Differentiation 38(CD38) Monoclonal Antibody (CM313) for the Treatment of Pemphigus. [online]. Stand: 01.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06904040 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
56.	NCT02419118	Vejle Hospital. "Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Present Status and Aspects of Effector Mechanisms With Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab ". [online]. Stand: 07.11.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02419118 [Zugriff: 01.07.2025]. 2017	Intervention
57.	NCT03357952	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab, Compared With Daratumumab Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03357952 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
58.	NCT03734198	French Innovative Leukemia Organisation. A Phase II Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with P53 Dysfunction. IDA53 Trial. [online]. Stand: 29.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734198 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
59.	NCT06948084	National Cancer Institute (NCI). A Randomized Phase II Trial for High-Risk Multiple Myeloma That is Refractory or in First Relapse With Daratumumab, Teclistamab (DT) Versus Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone (DPd) or Daratumumab, Carfilzomib, Dexamethasone (DKd). [online]. Stand: 11.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06948084 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60.	NCT05888870	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China. The Outcome Comparison of Immune Tolerance Induction Therapy Using SCT800 Combined With Daratumumab or SCT800 Alone in Hemophilia A Adolescents and Adults With High Titer Inhibitor: a Non-randomized Controlled Trial. [online]. Stand: 24.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05888870 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
61.	NCT04309981	Sara V. Latorre. Pilot Study of the Infusion of Differentiated Autologous T-cells From Peripheral Blood, Expanded and Transduced With a Lentivirus to Express a Chimeric Antigen Receptor With Anti-BCMA (TNFRSF17) Specificity Humanized Conjugated With the Co-stimulatory Region 4-1BB and Signal-transduction CD3z (ARI0002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma With Previous Treatment With Proteasome Inhibitor, Immunomodulatory Drug and Anti-CD38 Monoclonal Antibody. [online]. Stand: 28.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04309981 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
62.	NCT05300451	Barry A. Boilson. A Phase II Prospective Study Evaluating the Role of Daratumumab in HLA Desensitization Prior to Transplantation. [online]. Stand: 08.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300451 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
63.	NCT05438043	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3b, Multicenter, Open-label, Daratumumab Long-term Extension Study. [online]. Stand: 22.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438043 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
64.	NCT04466475	Fred Hutchinson Cancer Center. A Phase I Trial Evaluating Escalating Doses of 211At-Labeled Anti-CD38 Monoclonal Antibody (211At-OKT10-B10) Combined With Melphalan as Conditioning Prior to Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 31.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04466475 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
65.	NCT02252172	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. [online]. Stand: 06.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02252172 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
66.	NCT05182073	Fate Therapeutics. A Phase I Study of FT576 as Monotherapy and in Combination With Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 02.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05182073 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
67.	NCT04352205	Emory University. A Phase 2 Evaluation of Daratumumab-Based Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients With Renal Insufficiency. [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04352205 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
68.	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical K.K. A Phase 1b Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Japanese Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. [online]. Stand: 03.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02918331 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
69.	NCT03012880	Mayo Clinic. Phase 2 Trial of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03012880 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
70.	NCT04614636	Fate Therapeutics. A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 as Monotherapy in Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia and in Combination With Monoclonal Antibodies in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 21.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614636 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
71.	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Center. A Phase I Trial Evaluating Escalating Doses of ²¹¹ At-Labeled Anti-CD38 Monoclonal Antibody Followed by HLA-Matched or Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Multiple Myeloma. [online]. Stand: 05.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579523 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
72.	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. A Conceptual Study of Daratumumab Intensified Treatment to Eligible Multiple Myeloma New Patients- Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction, Follow by Daratumumab Consolidation and Maintenance. [online]. Stand: 03.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03792620 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Intervention
73.	NCT03701321	National Cancer Institute (NCI). Phase 1/2 Study of Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone With or Without Venetoclax in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma With Assessment for t(11;14) Status. [online]. Stand: 26.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701321 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
74.	NCT05250973	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants With Amyloid Light Chain (AL)	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Amyloidosis. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05250973 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
75.	NCT04915248	Fondazione Italiana Linfomi - ETS. An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Plasmablastic Lymphoma (DALYA Trial). [online]. Stand: 20.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04915248 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
76.	NCT03011034	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Subjects With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. [online]. Stand: 04.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03011034 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
77.	NCT03591744	City of Hope Medical Center. Phase 1 Study of Daratumumab When Given in Combination With Bortezomib, Dexamethasone, Doxil, and Lenalidomide in Patients With Plasma Cell Leukemia. [online]. Stand: 19.12.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03591744 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation
78.	NCT03942224	Emory University. A Randomized Phase II Study of Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone vs Daratumumab, Bortezomib (Velcade) and Dexamethasone Followed by Daratumumab-Ixazomib-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (DeRIVE Study). [online]. Stand: 21.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03942224 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
79.	NCT02519452	Janssen Research & Development, LLC. An Open-label, Multicenter, Dose Escalation Phase 1b Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Delivery of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02519452 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
80.	NCT04396496	University of Arkansas. A Phase II Trial for the Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. [online]. Stand: 13.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04396496 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
81.	NCT05497804	Mayo Clinic. REsponse Adapted Combination Therapy Approaches for High-Risk Multiple Myeloma (REACH). [online]. Stand: 29.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497804 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
82.	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. A Pilot Study on the Efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive by Next Generation Flow. [online]. Stand: 20.06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992170 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Patientenpopulation
83.	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. Open Label, Phase 2, Single-Arm Study of Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for High-Risk, Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Have Received 1 - 3 Prior Lines of Therapy. [online]. Stand: 26.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04756401 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
84.	NCT04108195	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 22.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04108195 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
85.	NCT03860844	Sanofi. Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Isatuximab Used in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients From 28 Days to Less Than 18 Years of Age With Relapsed/Refractory B or T Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia in First or Second Relapse. [online]. Stand: 16.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860844 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
86.	NCT06663943	Chao Ji. A Prospective, Single-Center, Open-Label, Randomized Clinical Study on the Treatment of Pemphigus With a Novel Humanized CD38 Monoclonal Antibody (CM313). [online]. Stand: 29.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663943 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
87.	NCT05832216	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China. Efficacy of Daratumumab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Patients with Aplastic Anemia. [online]. Stand: 03.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05832216 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
88.	NCT02751255	Amsterdam UMC, location VUmc. A Phase 1 and Phase 2 Study of Daratumumab in Combination With All-trans Retinoic Acid in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 28.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02751255 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
89.	NCT03301220	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 01.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301220 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
90.	NCT04136756	Nektar Therapeutics. A Phase 1, Open-label, Multi-center, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-255 in Relapsed or Refractory Hematological Malignancies. [online]. Stand: 15.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136756 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
91.	NCT05065970	HI-Bio, A Biogen Company. A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase IIa, Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of the Human Anti-CD38 Antibody Felzartamab in IgA Nephropathy. [online]. Stand: 07.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065970 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
92.	NCT03035357	M.D. Anderson Cancer Center. A Pilot Presurgical Study of Daratumumab (CD38 Antagonist) in Men With High-Risk Localized Prostate Cancer Followed by Radical Prostatectomy. [online]. Stand: 03.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03035357 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
93.	NCT04088903	Ronald Witteles. A Phase 1 Study of Daratumumab for Reduction of Circulating Antibodies in Patients With High Allosensitization Awaiting Heart Transplantation. [online]. Stand: 28.10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088903 [Zugriff: 01.07.2025]. 2020	Patientenpopulation
94.	NCT05020236	Pfizer. 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. [online]. Stand: 24.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05020236 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
95.	NCT06827860	Larysa Sanchez. A Phase 2 Single-Arm Study of Subcutaneous Talquetamab in Elderly Patients With Multiple Myeloma in Early Relapse. [online]. Stand: 09.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06827860 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
96.	NCT04892264	Mayo Clinic. Randomized Phase 1 / 2 Trial of Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab in Relapsed or Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. [online]. Stand: 18.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892264 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
97.	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. First-in-Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. [online]. Stand: 30.07.2021. URL:	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03665155 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	
98.	NCT01084252	Sanofi. A Phase I/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. [online]. Stand: 01.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01084252 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
99.	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Mechanistically Driven Therapy to Desensitize >98.0% cPRA Patients: Depletion of Plasma Cells With Anti-CD38 and Prevention of B Cell Activation With Costimulation Blockade (ITN090ST). [online]. Stand: 24.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04827979 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
100.	NCT06952478	Celltrion. A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-group, Phase 1/3 Study to Compare Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Subcutaneous CT-P44 and Darzalex Faspro in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06952478 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
101.	NCT06296121	Biocad. A Double-Blind, Randomized Clinical Study of the Efficacy and Safety of Monotherapy With BCD-264 and Darzalex® in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 06.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06296121 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
102.	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals, Inc. An Open-Label Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 11.03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280328 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
103.	NCT05284591	iOMEDICO AG. Prospective, Multicenter, Non-interventional Study to Evaluate Patient and Healthcare Provider Satisfaction of Daratumumab Use in the Treatment of First-line Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone (DRd) Multiple Myeloma Patients as Per Routine Clinical Practice in Germany Depending on Application Route (sc or iv). [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284591 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
104.	NCT06253637	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. Daratumumab in Very High-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated According to the ALL National Treatment Program (DARATALL-VHR). [online]. Stand: 08.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253637 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
105.	NCT02413489	Janssen Research & Development, LLC. 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. [online]. Stand: 04.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02413489 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
106.	NCT06577025	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Open-label 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 Myeloma. [online]. Stand: 22.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06577025 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
107.	NCT04922723	West Virginia University. A Study of Radiation/Temozolomide and Immunotherapy With Daratumumab to Improve Antitumor Efficacy in Glioblastoma (PRIDE). [online]. Stand: 18.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04922723 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
108.	NCT04204980	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Desensitization in Kidney Allograft Recipients Before Transplantation Using Daratumumab. [online]. Stand: 19.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04204980 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
109.	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. A Prospective, Single-Arm, Multicenter, Pragmatic Phase-IV Trial Investigating Safety and Effectiveness of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. [online]. Stand: 03.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03768960 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
110.	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma: Phase 2 Trial of Clinical Applications. [online]. Stand: 01.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04467281 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Intervention
111.	NCT04205240	Srinivas Devarakonda. Reduce Intensity Conditioning (RIC) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo HSCT) for Patients With Relapsed Multiple Myeloma: A Pilot Study. [online]. Stand: 28.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04205240 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
112.	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. A Phase 2 Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. [online]. Stand:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		23.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03187262 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	
113.	NCT04610320	Ronald Witteles. A Phase 1 Study of Daratumumab-SC for Reduction of Circulating Antibodies in Patients With High Allosensitization Awaiting Heart Transplantation. [online]. Stand: 25.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610320 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
114.	NCT05907759	National Cancer Institute (NCI). A Phase II Study of Daratumumab for Relapsed/Refractory Primary Effusion Lymphoma, Plasmablastic Lymphoma, and Multicentric Castleman Disease. [online]. Stand: 27.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05907759 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
115.	NCT06385652	Peking University First Hospital. Clinical PET Imaging Evaluation of 68Ga-NB381 Probe in Multiple Myeloma. [online]. Stand: 13.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385652 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
116.	NCT06570915	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China. A Prospective, Single-arm, Multicenter, Open-label , Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Daratumumab in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Minimal Residual-Positive After Standard Chemotherapy. [online]. Stand: 28.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570915 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
117.	NCT05306587	Thomas Lund. Daratumumab Provided at Home Experience: An Open, Single-center, Mixed-method Project Initiated on Behalf of Odense University Hospital. [online]. Stand: 03.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306587 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
118.	NCT03277105	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 29.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277105 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
119.	NCT03901963	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901963 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
120.	NCT05511428	Thomas Jefferson University. Open Label Single Arm Study to Assess the Implementation of Home Based Daratumumab Administration in Patients Being Treated for Multiple Myeloma. [online]. Stand: 22.05.2025. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511428 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
121.	NCT07029776	University of Arkansas. A Phase 2 Study Exploring the Use of Bispecific Antibodies to Improve Progression Free Survival in Patients With High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MMulti-Immune HR). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07029776 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
122.	NCT06046287	Georgetown University. Phase IIa Study to Evaluate Daratumumab for Polyneuropathy Associated With MGUS. [online]. Stand: 22.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06046287 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
123.	NCT05243342	Genentech, Inc. A Phase Ib, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 17.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05243342 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
124.	NCT04714372	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. Study of FT538 in Combination With Daratumumab in Acute Myeloid Leukemia. [online]. Stand: 24.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04714372 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
125.	NCT05403138	Tianjin Medical University General Hospital. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients With Anti-Aquaporin 4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). [online]. Stand: 30.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05403138 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
126.	NCT03217812	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). [online]. Stand: 25.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217812 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
127.	NCT06358638	Children's National Research Institute. Sickle Cell Disease Transplant Using a Nonmyeloablative Approach: Adding Daratumumab for Patients With Anti-donor Red Cell Antibody. [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06358638 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
128.	NCT03221634	Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Daratumumab (Anti CD38) in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (rrMM). [online]. Stand: 25.03.2019.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03221634 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	
129.	NCT04956302	Abdullah Khan. A Phase I Study of Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 06.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956302 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
130.	NCT06119685	Indapta Therapeutics, INC. Phase 1/2 Study of IDP-023 as a Single Agent and in Combination With Antibody Therapies in Patients With Advanced Hematologic Cancers. [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06119685 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
131.	NCT03829371	University of Turin, Italy. 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). [online]. Stand: 11.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829371 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
132.	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. A Phase II Study of Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. [online]. Stand: 23.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03679624 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
133.	NCT06622005	Roswell Park Cancer Institute. Phase 1 Trial of SX-682, a CXCR 1/2 Inhibitor, in Combination With Standard of Care Treatment in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). [online]. Stand: 16.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06622005 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
134.	NCT06189833	Stichting European Myeloma Network. Phase 2 Study Applying Innovative Minimal Residual Disease (MRD) Techniques for Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Treated With D-VRd Prior To and After High-dose Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) - TAURUS. [online]. Stand: 23.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06189833 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
135.	NCT03143036	National University Hospital, Singapore. Phase 2 Study of Daratumumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and / or Refractory Myeloma. [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03143036 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136.	NCT05004259	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. The Safety of Repurposing Daratumumab for Relapsed or Refractory Autoimmune Antibody Mediated Hemolytic Anemia. [online]. Stand: 30.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004259 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
137.	NCT04933539	National Cancer Institute (NCI). A Phase 2 Adaptive Study of Subcutaneous Daratumumab, Once Weekly Carfilzomib, and Dexamethasone (DKd) in Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 17.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04933539 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
138.	NCT05704400	Istituto Giannina Gaslini. Efficacy of Chimeric Monoclonal Anti-CD20 Antibodies (Rituximab Biosimilar) Associated With Monoclonal Anti-CD38 (Daratumumab) in the Treatment of Childhood Multidrug Dependent and Resistant (MDNS, MRNS) Nephrotic Syndrome. [online]. Stand: 31.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704400 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
139.	NCT02513186	Sanofi. A Dose Escalation, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Preliminary Efficacy Study of SAR650984 (Isatuximab) Administered Intravenously in Combination With Bortezomib - Based Regimens in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Non Eligible for Transplantation or No Intent for Immediate Transplantation. [online]. Stand: 29.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513186 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
140.	NCT03695744	Singapore General Hospital. AMN006 - Phase 2 Study of Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma Patients. [online]. Stand: 10.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03695744 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Intervention
141.	NCT01415882	Mayo Clinic. Phase 2 Trial of Ixazomib Combinations in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 13.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01415882 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
142.	NCT04045795	Sanofi. A Multi-center, Open-label, Phase 1b Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Subcutaneous and Intravenous Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). [online]. Stand: 29.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045795 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
143.	NCT06022939	SWOG Cancer Research Network. A Phase III, Randomized Study of Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (Dara-VCD) Induction Followed by Autologous Stem Cell Transplant or Dara-VCD Consolidation and Daratumumab Maintenance in	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis. [online]. Stand: 08.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022939 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
144.	NCT05486481	Alfred Chung, MD. A Multicenter Phase 1/2 Study of Venetoclax/Daratumumab/Dexamethasone for Previously Treated Systemic Light-Chain Amyloidosis With Translocation (11;14). [online]. Stand: 06.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05486481 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
145.	NCT02812706	Sanofi. A Phase I/II Study of Isatuximab (Anti-CD38 mAb) Administered as a Single Agent in Japanese Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 01.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02812706 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
146.	NCT06931704	Nantes University Hospital. A Multi-center, Open-label, Phase 2 Randomized Study of Elranatamab Plus Lenalidomide Versus Daratumumab Plus Lenalidomide as Post Transplantation Maintenance Therapy in Patients With Newly-diagnosed Myeloma. IFM 2024-06. [online]. Stand: 23.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06931704 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
147.	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma (PREDATOR). [online]. Stand: 03.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697655 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Patientenpopulation
148.	NCT02283775	Sanofi. A Phase 1b Study of SAR650984 (Isatuximab) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02283775 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
149.	NCT03000452	Celgene. MEDI4736-MM-005 (FUSION MM-005): A Phase 2, Multicenter, Single-Arm, Study to Determine the Efficacy for the Combination of Durvalumab (DURVA) Plus Daratumumab (DARA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) That Have Progressed While on Current Treatment Regimen Containing Daratumumab. [online]. Stand: 16.10.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03000452 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation
150.	NCT04150692	Washington University School of Medicine. ESCALADARA: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 24.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150692 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
151.	NCT04656951	University of Cologne. Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. [online]. Stand: 05.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656951 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	
152.	NCT02963493	Oncopeptides AB. 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 an Anti-CD38 Monoclonal Antibody. [online]. Stand: 22.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02963493 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
153.	NCT03500445	University of Chicago. Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Initial Treatment With Daratumumab (Darzalex), Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomide (Revlimid) and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy. [online]. Stand: 31.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500445 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
154.	NCT01749969	Sanofi. A Phase 1b Study of SAR650984 (Anti-CD38 mAb) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 13.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01749969 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
155.	NCT04975997	Celgene. 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). [online]. Stand: 18.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975997 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
156.	NCT05646836	Genentech, Inc. A Phase Ib, Open-label, Multicenter Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb24306 in Combination With Cevostamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646836 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
157.	NCT06932562	European Myeloma Network B.V. A Randomized, Open-Label, Controlled Phase 3 Study of Comparing Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone Induction Followed by Linvoseltamab Versus Continued Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma Patients. [online]. Stand: 23.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06932562 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
158.	NCT04703621	Ostfold Hospital Trust. Daratumumab as a Treatment for Adult Immune Thrombocytopenia (The DART Study). [online]. Stand: 09.04.2024. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT04703621 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
159.	NCT07015021	The First Affiliated Hospital of Soochow University. The Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Daratumumab, Cabozantinib, Pomalidomide, and Dexamethasone (D-KPd) in the Treatment of High-risk First-time Relapsed or Primary Refractory MM Patients: a Randomized, Open Label, Single Arm, Single Center Clinical Study. [online]. Stand: 11.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015021 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
160.	NCT06505369	North Estonia Medical Centre. A Phase II Study Measuring MRD Negativity After Bispecific T-cell Redirectors Talquetamab and Teclistamab Consolidation in Sequence as Part of First Line Treatment in Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients. [online]. Stand: 17.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06505369 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
161.	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. A Phase 2 Open Label Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 15.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697629 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
162.	NCT04065308	Seoul National University Hospital. A Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Daratumumab With DCEP in Multiply Myeloma Patients With Plasmacytoma Who Fail to Achieve Complete Remission With Bortezomib Containing Induction Regimen. [online]. Stand: 22.08.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065308 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Patientenpopulation
163.	NCT04775550	Omar Nadeem, MD. B- PRISM (Precision Intervention Smoldering Myeloma): A Phase II Trial of Combination of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in High- Risk Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 12.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04775550 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
164.	NCT02316106	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 27.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02316106 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
165.	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 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. [online]. Stand: 19.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849610 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166.	NCT05623020	Pfizer. MAGNETISMM-6: AN OPEN-LABEL, 2-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) + DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE OR ELRANATAMAB + LENALIDOMIDE VERSUS DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE + DEXAMETHASONE IN TRANSPLANT-INELIGIBLE PARTICIPANTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA. [online]. Stand: 24.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05623020 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
167.	NCT03095118	Fernando Fervenza. Single-center Phase 2 Open-label Trial Evaluating Efficacy and Safety of Daratumumab in Treatment of Patients With Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immune Deposits and C3 Glomerulopathy Associated With Monoclonal Gammopathy. [online]. Stand: 31.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095118 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
168.	NCT02841033	Boston Medical Center. A Phase I-II Trial of Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. [online]. Stand: 07.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02841033 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
169.	NCT05145296	University Hospital, Grenoble. Non-Randomized, Single-Center Pilot Trial Assessing The Safety/Efficacy Of Targeting Peripheral And Central Humoral Alloimmune Memory With Daratumumab And With Belatacept In Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. [online]. Stand: 02.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145296 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
170.	NCT06797609	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Comparing the Performance of Serum Creatinine and Cystatin C-based GFR Estimations in Predicting Directly Measured GFR in Patients With or Without Nephrotic Syndrome. [online]. Stand: 11.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797609 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
171.	NCT07021677	Tata Memorial Centre. Daratumumab for Minimal Residual Disease Eradication in T-Acute Lymphoblastic Leukemia - A Phase 2 Study. [online]. Stand: 15.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07021677 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
172.	NCT03733717	Sanofi. An Open-label, Multi-center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 08.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03733717 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
173.	NCT05083169	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination With Daratumumab SC (Tec-Dara) Versus	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083169 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
174.	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University. Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270175 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
175.	NCT06889948	Helsinki University Central Hospital. Daratumumab in Monoclonal Gammopathy of Renal Significance in Finland. [online]. Stand: 21.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889948 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
176.	NCT04176718	Andrew Yee, MD. A Phase II Study of Daratumumab With Weekly Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 16.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176718 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
177.	NCT03837509	Incyte Corporation. 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. [online]. Stand: 20.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837509 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
178.	NCT04230031	Wake Forest University Health Sciences. LCI-HEM-MYE-PurD-001: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma and Sub-Optimal Response to Induction. [online]. Stand: 21.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230031 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
179.	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. A Prospective, Multicenter, Non-comparative, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least 2 Prior Lines of Therapy, Including Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. [online]. Stand: 23.03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03475628 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation
180.	NCT03004287	University of Arkansas. 2015-12: a Phase II Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance with Anti-CD38 (protein) Monoclonal Antibody to Improve Progression Free Survival in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.10.2024. URL:	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03004287 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
181.	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClaPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302324 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
182.	NCT04868838	Mayo Clinic. A Phase 2 Open-label Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Treatment of Patients with Active Lupus Nephritis. [online]. Stand: 10.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04868838 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
183.	NCT05562882	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China. A Investigator-initiated Clinical Trial to Assess Safety and Efficacy of Daratumumab in the Treatment of Relapsed/Refractory Primary Immune Thrombocytopenia. [online]. Stand: 28.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05562882 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
184.	NCT04024384	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 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. [online]. Stand: 27.03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04024384 [Zugriff: 01.07.2025]. 2020	Patientenpopulation
185.	NCT06549634	Brigham and Women's Hospital. Biomarkers of AKI in Patients With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab: A Pilot Study. [online]. Stand: 05.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549634 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
186.	NCT05205252	Epizyme, Inc. ARIA: A Phase 1b/2, Open-label, Multi Cohort Trial of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. [online]. Stand: 15.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05205252 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
187.	NCT05455320	Janssen Research & Development, LLC. 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. [online]. Stand: 27.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455320 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
188.	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and an Anti-CD38 Monoclonal Antibody (mAb) Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment With Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and an the Anti-CD38 mAb Daratumumab. [online]. Stand: 26.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02336815 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
189.	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Daratumumab to Enhance Therapeutic Effectiveness of Revlimid in Smoldering Myeloma (DETER-SMM). [online]. Stand: 09.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03937635 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
190.	NCT02816476	University Hospital, Limoges. A Multicentre Open Label Phase II Study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients Not in VGPR or Better. [online]. Stand: 09.07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02816476 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
191.	NCT06356571	Sanofi. A Single-arm, Open-label, Phase 2 Study Evaluating Subcutaneous Administration of Isatuximab, Administered by an On Body Delivery System, in Combination With Weekly Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). [online]. Stand: 18.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356571 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
192.	NCT04972942	New York Medical College. Phase I Trial of Targeted Immunotherapy with Daratumumab Following Myeloablative TBI-Based Conditioning and AlloHCT in Children, Adolescents and Young Adults with High Risk T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma (ALLO-T-DART). [online]. Stand: 13.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04972942 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
193.	NCT03871829	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared With Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab to Evaluate Daratumumab Retreatment. [online]. Stand: 30.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871829 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
194.	NCT03742297	PETHEMA Foundation. Induction Therapy With Bortezomib-melphalan and Prednisone (VMP) Followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Versus Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) Plus/Minus Daratumumab, 18 Cycles, Followed by	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Consolidation and Maintenance Therapy With Lenalidomide and Daratumumab: Phase III, Multicenter, Randomized Trial for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. [online]. Stand: 14.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742297 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	
195.	NCT03432741	Mayo Clinic. Pilot Safety and Feasibility Study of an In Vivo Sensitivity Screen Using a Direct Tumor Microinjection Technique and FDG-PET. [online]. Stand: 26.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03432741 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
196.	NCT05654506	Mayo Clinic. A Multi-center Open-label Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab SC in Treatment of Patients With Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits (PGNMID). [online]. Stand: 05.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654506 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
197.	NCT06413498	Kite, A Gilead Company. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anitocabtagene Autoleucel Versus Standard of Care Therapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 29.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06413498 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
198.	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. [online]. Stand: 29.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03450057 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
199.	NCT04649060	Oncopeptides AB. 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. [online]. Stand: 08.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649060 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
200.	NCT02927925	Janssen Research & Development, LLC. An Open Label, Phase 2 Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. [online]. Stand: 14.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927925 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
201.	NCT06398457	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. A Pilot Study of 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. [online]. Stand: 25.09.2024. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT06398457 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
202.	NCT05887206	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Corneal Toxicity in Patients Treated by Belantamab Mafodotin : How to Improve and Facilitate Patients Follow-up Using Refractive Shift ?. [online]. Stand: 02.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887206 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Intervention
203.	NCT06636552	Hellenic Society of Hematology. An Investigator-Initiated, Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Prospective Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Alternating Bortezomib-Based Regimens in Combination With Daratumumab Followed by Maintenance With Daratumumab in the Frontline Setting of Primary Plasma Cell Leukemia: A Trial of the Greek Myeloma Study Group The " EUMELEIA " Study. [online]. Stand: 10.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06636552 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
204.	NCT04264884	Janssen Research & Development, LLC. Daratumumab Subcutaneous Pre-approval Access Study. [online]. Stand: 07.07.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04264884 [Zugriff: 01.07.2025]. 2020	Intervention
205.	NCT03207542	M.D. Anderson Cancer Center. An Open-label Phase 2 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). [online]. Stand: 26.07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03207542 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation
206.	NCT02477891	Janssen Research & Development, LLC. An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or Are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. [online]. Stand: 15.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477891 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Patientenpopulation
207.	NCT06455748	Yongyong MA. 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. [online]. Stand: 12.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455748 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
208.	NCT05552222	Janssen Research & Development, LLC. 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	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Myeloma Who Are Either Ineligible or Not Intended for Autologous Stem Cell Transplant as Initial Therapy. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552222 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
209.	NCT05054478	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Primary Plasma Cell Leukemia: a Prospective Phase 2 Study Incorporating Daratumumab to Chemotherapy and Stem Cell Transplantation : PCL-2 Study. [online]. Stand: 23.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05054478 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
210.	NCT06376214	Nanjing University School of Medicine. Daratumumab and Dexamethasone Combined With Pomalidomide (DPD) or ASCT in the Treatment of Newly Diagnosed Systemic Light Chain Amyloidosis (AL Amyloidosis): a Prospective, Single Center Clinical Trial. [online]. Stand: 19.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06376214 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
211.	NCT03184194	Amsterdam UMC, location VUmc. A Phase 2 Study of Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 22.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03184194 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
212.	NCT05590377	Takeda. A Phase 1/2a Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Modakafusp Alfa in Combination With Daratumumab Subcutaneous in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05590377 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
213.	NCT05028348	Stichting European Myeloma Network. A Phase 3 Randomized, Open-label Trial of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). [online]. Stand: 26.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05028348 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
214.	NCT04009109	Alliance Foundation Trials, LLC. A Phase II Study of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone, and Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 25.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04009109 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
215.	NCT06100237	Carl Ola Landgren, MD, PhD. Teclistamab or Talquetamab in Combination With Daratumumab SC for High-Risk Smoldering Myeloma: A Clinical and Correlative Phase 2 Sequential Cohort Immuno-Oncology Study to REVIVE Early Myeloma. [online]. Stand:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		20.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06100237 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
216.	NCT03158688	Amgen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03158688 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
217.	NCT06348147	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. An Attenuated Schedule Dara-RVd Induction for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation. [online]. Stand: 18.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06348147 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
218.	NCT04635189	University of Rochester. A Phase II Study of Steroid Sparing Treatment With Daratumumab and Lenalidomide in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04635189 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
219.	NCT02626481	University Hospital, Lille. A Multicenter Open Label Phase II Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Multiple Myeloma Resistant or Refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide - an IFM 2014-04 Study. [online]. Stand: 26.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02626481 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
220.	NCT03589222	PETHEMA Foundation. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial of Selinexor (KPT-330), Bortezomib and Low-dose Dexamethasone Plus Daratumumab (SELIBORDARA) for the Treatment of Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589222 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
221.	NCT02955810	National University of Ireland, Galway, Ireland. Phase Ib Study of Weekly Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA) in Transplant Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): "The CyBorD-DARA Study". [online]. Stand: 29.03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955810 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Intervention
222.	NCT02999633	Sanofi. Phase 2, Safety and Efficacy Study of Isatuximab, an Anti-CD38 Monoclonal Antibody, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients With Relapsed or Refractory T-acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) or T-lymphoblastic Lymphoma (T-LBL). [online]. Stand: 21.03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999633 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
223.	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Short Course Daratumumab in Minimal Residual Disease (MRD) Positive Myeloma Patients After Induction Therapy With/Without Consolidative High Dose Chemotherapy/Autologous Stem Cell Support. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03490344 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
224.	NCT04151667	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Phase II Study of Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 31.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04151667 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
225.	NCT05139225	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase Ib Study Of The Combination Of CD47 Blockade With SIRP-Alpha FC Fusion Proteins (TTI-622) And Daratumumab Hyaluronidase-fihj For Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 17.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139225 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
226.	NCT03098550	Bristol-Myers Squibb. Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined With Daratumumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. [online]. Stand: 23.07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03098550 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
227.	NCT04700176	Hackensack Meridian Health. A Multi-Center Phase 2 Study of Daratumumab With Pomalidomide and Dexamethasone in Combination With All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma Previously Exposed to Daratumumab-Based Regimens. [online]. Stand: 25.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700176 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
228.	NCT05088330	The First Affiliated Hospital of Soochow University. A Prospective Study of Daratumumab Combined With VRD in the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Standard-risk Multiple Myeloma : a Single-center, Single-arm Clinical Study. [online]. Stand: 21.10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05088330 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Studientyp
229.	NCT05289687	Eastern Cooperative Oncology Group. A Phase II Study of Daratumumab-Hyaluronidase for Chemotherapy-Relapsed/Refractory Minimal Residual Disease (MRD) in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL. [online]. Stand: 12.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05289687 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
230.	NCT06182774	Canadian Cancer Trials Group. A Phase III Non-Inferiority Randomized Controlled Trial of Fixed Duration Versus Continuous Daratumumab Among Transplant Ineligible Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		11.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06182774 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
231.	NCT05408026	Alliance Foundation Trials, LLC. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study of the Combination of Pomalidomide, Bortezomib, Low-Dose Dexamethasone, and Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 27.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05408026 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
232.	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase II Study. [online]. Stand: 05.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03290950 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
233.	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Effective Quadruplet Utilization After Treatment Evaluation (EQUATE): A Randomized Phase 3 Trial for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Intended for Early Autologous Transplantation. [online]. Stand: 09.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04566328 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
234.	NCT04895917	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. A Multi-center Open Label Phase II Study of Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. [online]. Stand: 20.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895917 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
235.	NCT04070378	Marc L Gordon, MD. An Open-Label, Pilot Study of Daratumumab SC in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. [online]. Stand: 29.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04070378 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
236.	NCT03710603	Stichting European Myeloma Network. 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. [online]. Stand: 24.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03710603 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention Dosierung
237.	NCT03314181	AbbVie. 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. [online]. Stand: 17.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03314181 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
238.	NCT06868654	GlaxoSmithKline. 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)	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Compared With the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 23.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06868654 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
239.	NCT06868667	GlaxoSmithKline. DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared With the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06868667 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
240.	NCT02514668	Sanofi. An Open-label, Dose-escalation and Multi-center Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of SAR650984 (Isatuximab) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 25.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02514668 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
241.	NCT06697483	Peking University People's Hospital. Risk Stratification and MRD-driven Maintenance for Multiple Myeloma After Autologous Stem Cell Transplantation. [online]. Stand: 25.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06697483 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
242.	NCT04246047	GlaxoSmithKline. DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared With the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 24.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04246047 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
243.	NCT06107738	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. IBEX: Phase 2 Trial of Iberdomide + SQ Daratumumab As Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06107738 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
244.	NCT04124497	Fondazione EMN Italy Onlus. Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone for Del(17p) Positive Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients [DEDALO]. [online]. Stand: 22.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04124497 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
245.	NCT03319667	Sanofi. A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination With Bortezomib (Velcade®), Lenalidomide and Dexamethasone Versus	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Eligible for Transplant. [online]. Stand: 27.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03319667 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
246.	NCT06867991	The First People's Hospital of Changzhou. Safety and Efficacy of Combined B Cell Depleting theRapy And Daratumumab In Autoimmune Encephalitis. [online]. Stand: 18.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06867991 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
247.	NCT03481556	Oncopeptides AB. An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination With Either Bortezomib or Daratumumab in Patients With Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 19.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03481556 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
248.	NCT04113018	Wake Forest University Health Sciences. LCI-HEM-MYE-KRdD-001: Phase II Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 03.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04113018 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
249.	NCT04586426	Janssen Research & Development, LLC. 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. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586426 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
250.	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. [online]. Stand: 09.07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04288765 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Intervention
251.	NCT03590652	University of California, San Diego. Phase II Study of the Combination of Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma A University of California Hematologic Malignancies Consortium Protocol (UCHMC1809). [online]. Stand: 29.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03590652 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
252.	NCT05218603	PETHEMA Foundation. A Prospective, Observational Study, to Evaluate the Maintenance With Bortezomib Plus Daratumumab (V-Dara) After Induction With Bortezomib, Melphalan, Prednisone Plus Daratumumab (VMP-Dara) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients Non-eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Alcyone-optimized Real World Evidence (RWE) Data. [online]. Stand: 16.09.2022. URL:	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05218603 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	
253.	NCT06974786	SCRI Development Innovations, LLC. Frontline T-cell Engager vs Autologous Stem Cell Transplant and Measurable Residual Disease (MRD)-Guided Sequential Intensification thERapy in Multiple Myeloma (FASTER). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06974786 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
254.	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. A Single-arm, Multisite, Prospective Study of Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone As Second or Third-line Combination Treatment for Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Previously Treated with Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib (IPoD-790 Study). [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04790474 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
255.	NCT03188172	University of Leeds. MUK Nine b: OPTIMUM. A Phase II Study Evaluating Optimised Combination of Biological Therapy in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma and Plasma Cell Leukaemia. [online]. Stand: 14.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03188172 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
256.	NCT02807558	Syros Pharmaceuticals. 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). [online]. Stand: 13.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807558 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
257.	NCT06768489	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1b Study of JNJ-79635322 in Combination With Daratumumab With or Without Lenalidomide or in Combination With Pomalidomide for Multiple Myeloma. [online]. Stand: 06.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06768489 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
258.	NCT06477783	Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. Prospective Observational Study on the Clinical Efficacy of Teclistamab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in Belgium. [online]. Stand: 12.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477783 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
259.	NCT05257083	Stichting European Myeloma Network. A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucl 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. [online]. Stand: 28.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05257083 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05257083 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
260.	NCT02195479	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02195479 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
261.	NCT05572229	University Hospital, Lille. A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 02.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572229 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
262.	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Weekly Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone, in Transplant-ineligible Multiple Myeloma Patients Non-responsive to a Bortezomib Based Induction. [online]. Stand: 27.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065789 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
263.	NCT06187441	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. FeASiBility of a Treatment Free Interval in Newly Diagnosed mUltiple myeLOma Patients Treated With DaratUmab-Lenalidomide-DexamethaSone- the FABULOUS Study. A Nationwide Open-label Randomized Phase III Clinical Trial Comparing Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone Continuously Versus Including a Treatment Free Interval. [online]. Stand: 19.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06187441 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
264.	NCT03757221	University Hospital, Caen. A Multicentre Open-label Phase II Study of Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 08.07.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03757221 [Zugriff: 01.07.2025]. 2019	Patientenpopulation
265.	NCT02990338	Sanofi. A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 17.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02990338 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
266.	NCT04223661	Attaya Suvannasankha. Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy in Elderly, Frail Newly Diagnosed Myeloma (MMY2035). [online]. Stand: 08.12.2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223661 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	
267.	NCT03412565	Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. [online]. Stand: 29.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03412565 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Vergleichsintervention
268.	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Patients Who Have Received Prior Treatment With a Lenalidomide Based Regimen. [online]. Stand: 23.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03746652 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation
269.	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. A Randomized Phase II, Open Label, Study of Daratumumab, Weekly Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With or Without Pomalidomide in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03215524 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
270.	NCT02076009	Janssen Research & Development, LLC. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 01.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02076009 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
271.	NCT03439293	Takeda. A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). [online]. Stand: 03.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439293 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
272.	NCT02541383	Intergroupe Francophone du Myelome. 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. [online]. Stand: 13.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02541383 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
273.	NCT06629818	Peking Union Medical College Hospital. Daratumumab Combined With Venetoclax and Dexamethasone for Newly Diagnosed Light-Chain Amyloidosis Patients With Translocation (11;14): A Multicenter Phase 2 Study. [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629818 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274.	NCT06055075	Hoffmann-La Roche. 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. [online]. Stand: 04.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055075 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
275.	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center. Phase 2 Study With Minimal Residual Disease (MRD) Driven Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) With Upfront Daratumumab-based Therapy. [online]. Stand: 09.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04140162 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
276.	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital. Efficacy of Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis: a Prospective Phase II Clinical Trial. [online]. Stand: 10.05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04474938 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
277.	NCT07018050	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. A Multicenter, Open-Label Phase II Study to Evaluate QLS32015 Combination Therapy in the Treatment of Multiple Myeloma. [online]. Stand: 12.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07018050 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
278.	NCT03068351	Hoffmann-La Roche. Open-label, Multicenter, Dose-escalation/Expansion Phase Ib Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Activity of BET Inhibitor RO6870810, Given as Mono- and Combination Therapy to Patients With Advanced Multiple Myeloma. [online]. Stand: 07.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03068351 [Zugriff: 01.07.2025]. 2020	Patientenpopulation
279.	NCT06418477	Peking University People's Hospital. Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone Therapy for Patients with Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease. [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06418477 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
280.	NCT01985126	Janssen Research & Development, LLC. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or Are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. [online]. Stand: 25.06.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01985126 [Zugriff: 01.07.2025]. 2018	Patientenpopulation
281.	NCT04071457	SWOG Cancer Research Network. S1803, Phase III Study of Daratumumab/rHuPH20 (NSC-810307) + Lenalidomide or Lenalidomide as Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma (MM) Using Minimal Residual	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Disease to Direct Therapy Duration (DRAMMATIC Study). [online]. Stand: 23.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04071457 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
282.	NCT01592370	Bristol-Myers Squibb. Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. [online]. Stand: 29.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01592370 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
283.	NCT02970747	iOMEDICO AG. A Non-interventional Study of Carfilzomib (Kyprolis®) in Combination With Lenalidomide (Revlimid®) and Dexamethasone or Carfilzomib in Combination With Dexamethasone Alone or Carfilzomib in Combination With Daratumumab (Darzalex®) and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy. [online]. Stand: 12.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970747 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
284.	NCT05527340	PETHEMA Foundation. Multicenter, Phase II, National and Open-label Study to Evaluate Ixeromide-dexamethasone Alone or in Combination With Standard MM Treatment Regimens in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Patients. [online]. Stand: 02.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05527340 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Intervention
285.	NCT04782687	US Oncology Research. A Phase II Trial of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Combination With Selinexor for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 16.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04782687 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
286.	NCT05277493	Peking Union Medical College Hospital. A Registry of Chinese AL Amyloidosis Patients Treated With Subcutaneous or Intravenous Daratumumab. [online]. Stand: 27.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05277493 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
287.	NCT03180736	European Myeloma Network B.V. A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. [online]. Stand: 11.05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03180736 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
288.	NCT04133636	Janssen Research & Development, LLC. 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. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133636 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
289.	NCT06483139	Brigham and Women's Hospital. The Effect of Novel Treatments in Improving Renal Outcomes Among Patients With Light Chain Cast Nephropathy. [online]. Stand: 03.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483139 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
290.	NCT04131309	Stichting European Myeloma Network. Phase 2 Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. [online]. Stand: 16.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04131309 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
291.	NCT02136134	Janssen Research & Development, LLC. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 29.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02136134 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
292.	NCT03234972	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 29.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03234972 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
293.	NCT01615029	Janssen Research & Development, LLC. An Open Label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 27.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01615029 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
294.	NCT04361851	Wake Forest University Health Sciences. LCI-HEM-DRMM-DPEM-001: Phase II Study of Daratumumab-Pembrolizumab for Multiple Myeloma Patients With $\geq$ Three Prior Lines of Therapy. [online]. Stand: 26.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04361851 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
295.	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Daratumumab Versus Lenalidomide Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: A Randomized Pilot Study Comparing Patient-Reported Health Related Quality of Life Measures With a Plant Based Nutrition Intervention Sub Study (NUTRIVENTION-4). [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497961 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
296.	NCT06083922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of CyBorD (Cyclophosphamide, Bortezomib, Dexamethasone) Plus Daratumumab for Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(MGRS). [online]. Stand: 16.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06083922 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
297.	NCT06297681	Beijing Chao Yang Hospital. A Cross-sectional Study on the Efficacy and Safety of the Combination of Daratumumab+Bortezomib+Dexamethasone Regimen and Dapagliflozin in the Treatment of M-protein Related Cardiac Disease. [online]. Stand: 07.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297681 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
298.	NCT05231629	University of Alabama at Birmingham. MRD-Guided Sequential Therapy For Deep Response in Newly Diagnosed Multiple Myeloma - MASTER-2 Trial. [online]. Stand: 04.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05231629 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
299.	NCT06953960	AbbVie. A Phase 1/2, Open-Label, Platform Study to Evaluate Safety and Efficacy of the BCL-2 Inhibitor ABBV-453 Given as Monotherapy or in Combination With Antimyeloma Regimens in Subjects With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 18.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06953960 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
300.	NCT04661137	Hackensack Meridian Health. A Phase 2B Study of Selinexor (KPT-330), in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma Relapsing on Current Therapy. [online]. Stand: 25.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661137 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
301.	NCT04991103	University of Alabama at Birmingham. Minimal Residual Disease Response-adapted Deferral of Transplant in Dysproteinemia - MILESTONE Trial. [online]. Stand: 27.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991103 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
302.	NCT03993912	University Hospital, Lille. A Phase III Study Comparing Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. [online]. Stand: 13.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03993912 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
303.	NCT01946477	Celgene. A Phase 2, Multicenter, Multi-cohort, Open-label Study of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide Based Therapy in the First or Second Line Setting. [online]. Stand: 06.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01946477 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
304.	NCT04268498	University of Miami. Phase 2, Open-Label Randomized Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 29.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04268498 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
305.	NCT03669445	University Hospital, Toulouse. Toward a Risk-adapted Strategy to Cure Myeloma : An Intensive Program With Lenalidomide, Ixazomib, and Dexamethasone Plus Daratumumab as Extended Induction and Consolidation Followed by Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplant : a Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). [online]. Stand: 30.07.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669445 [Zugriff: 01.07.2025]. 2020	Intervention
306.	NCT04667663	Cancer Trials Ireland. Phase Ib of Cyclophosphamide, Pomalidomide, Dexamethasone and Daratumumab (CPD-DARA) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. (The CPD-DARA Study). [online]. Stand: 09.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04667663 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
307.	NCT02807454	Celgene. A Phase 2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab (DURVA) and Daratumumab (DARA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). [online]. Stand: 21.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807454 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
308.	NCT04751877	Poitiers University Hospital. Multicenter Open Label Phase 3 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone With/Without Bortezomib in the Treatment of Newly Diagnosed Non Frail Transplant Ineligible Multiple Myeloma Elderly Patients (≥ 65 ; < 80 Years). [online]. Stand: 07.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04751877 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Intervention
309.	NCT05896228	Benjamin T Diamond, MD. Phase 2, Single-Arm Study of Iberdomide, Daratumumab, Carfilzomib, and Dexamethasone (Iber-KDd) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 11.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896228 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
310.	NCT06232707	Celgene. 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. [online]. Stand: 31.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06232707 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
311.	NCT06142396	Augusta University. Pilot Study of Daratumumab in Combination With Bortezomib, Cyclophosphamide, and	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Dexamethasone (Dara-CyBorD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients With Renal Failure. [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06142396 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
312.	NCT03896737	Stichting European Myeloma Network. 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. [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896737 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
313.	NCT06627309	Peking University People's Hospital. Rapid DFLC Response Predict Complete Hematologica Response in Systemic AL Amyloidosis Patients Treated with Daratumumab-based Regimen. [online]. Stand: 30.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06627309 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
314.	NCT06771180	Peking University People's Hospital. Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone Therapy for Patients with Rare Monoclonal Gammopathies of Renal Significance. [online]. Stand: 13.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06771180 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
315.	NCT03836014	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. A Multi-center Phase III Randomized Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836014 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
316.	NCT02488759	Bristol-Myers Squibb. Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Combination Therapy in Subjects With Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors. [online]. Stand: 13.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02488759 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
317.	NCT06581848	Pfizer. Korean Post Marketing Surveillance for ELREXFIO (Elranatamab). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06581848 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
318.	NCT01361711	Northwestern University. A Phase 2 Trial of Alemtuzumab-Ofatumumab Combination in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01361711 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT01361711 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
319.	NCT04776018	Takeda. A Phase 1b/2 Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-981 in Combination With Monoclonal Antibodies in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 02.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776018 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
320.	NCT06140966	Wuhan Union Hospital, China. Clinical 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. [online]. Stand: 16.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140966 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
321.	NCT04166565	Stichting European Myeloma Network. Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. The ANTARES Study. [online]. Stand: 17.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166565 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
322.	NCT03201965	Janssen Research & Development, LLC. 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. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03201965 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
323.	NCT06170151	IRCCS San Raffaele. Role of 18F-FDG PET-CT for Assessing and Predicting Response to Daratumumab and for Prognosis With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 14.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170151 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
324.	NCT02874742	Janssen Research & Development, LLC. Phase 2, Randomized, Open-Label Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Eligible for High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation. [online]. Stand: 04.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02874742 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention Dosierung
325.	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs, LLC. Daratumumab Plus Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (Dara-CyBorD) in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 08.10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951819 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
326.	NCT06679101	GlaxoSmithKline. A Phase 3, Randomized, Open-label 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 Who Are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplantation (TI-NDMM). [online]. Stand: 15.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679101 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
327.	NCT04052880	Larysa Sanchez. A Phase 2 Study of Subcutaneous Daratumumab in Combination With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. [online]. Stand: 06.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04052880 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
328.	NCT05559788	Fu chengcheng PhD. A Study of Real-World Use of Selinexor, Daratumumab and Dexamethasone in Chinese Patients With Multiple Myeloma at First Relapse. [online]. Stand: 29.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559788 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
329.	NCT05572515	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD38 Monoclonal Antibody and Lenalidomide. [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572515 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
330.	NCT05308654	AbbVie. First-in-Human Study of the BCL-2 Inhibitor ABBV-453 in Biomarker-Selected Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 22.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05308654 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
331.	NCT06251076	University Health Network, Toronto. Outpatient-based Teclistamab Step-up Dosing in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Process Development in Academic and Community Centres, and Evaluating Impact on Caregiver Burden. [online]. Stand: 26.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06251076 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
332.	NCT05641324	Anaveon AG. A Phase 1 Study of ANV419 as Monotherapy, and ANV419 in Combination With Daratumumab or With Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OMNIA-2). [online]. Stand: 12.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05641324 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
333.	NCT03606577	Nantes University Hospital. An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients: a Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myélome "IFM 2018-04". [online]. Stand: 28.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606577 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
334.	NCT04973605	BeiGene. A Phase 1b/2 Dose-Escalation and Cohort-Expansion Study to Determine the Safety and Efficacy of BGB-11417as Monotherapy, in Combination With Dexamethasone, Dexamethasone/Carfilzomib, Dexamethasone/Daratumumab, and Dexamethasone/Pomalidomide in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and t(11;14). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973605 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
335.	NCT05280275	Hellenic Society of Hematology. 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 (EAE 120). [online]. Stand: 01.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280275 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Intervention
336.	NCT05434689	University of Alabama at Birmingham. Phase Ib/II Trial Of Ixerdomide-Combinations In Patients With Positive Minimal Residual Disease (>10-5) After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation In The Upfront Management Of Patients With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 16.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05434689 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
337.	NCT04181827	Janssen Research & Development, LLC. 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. [online]. Stand: 20.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181827 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
338.	NCT05857982	Second Affiliated Hospital of Soochow University. A Prospective, Open-label, Single-arm Clinical Study of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection Combined With Daratumumab and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 15.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05857982 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
339.	NCT06192979	Jin Lu, MD. Optimize First-line Treatment for Systemic Light Chain Amyloidosis With t (11; 14). [online]. Stand:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		06.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06192979 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
340.	NCT03384654	Janssen Research & Development, LLC. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384654 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
341.	NCT04045028	Genentech, Inc. A Phase Ia/Ib Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Tiragolumab as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab and/or Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, and as a Single Agent and in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. [online]. Stand: 07.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045028 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
342.	NCT04270409	Sanofi. A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With High-risk Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 31.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270409 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
343.	NCT05581875	Hellenic Society of Hematology. A Phase 1/2, Dose and Schedule Evaluation Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line of Therapy Who Are Lenalidomide Refractory. [online]. Stand: 17.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581875 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
344.	NCT04910568	Genentech, Inc. An Open-Label, Multicenter, Phase Ib Trial Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab as Monotherapy and Cevostamab Plus Pomalidomide and Dexamethasone or Cevostamab Plus Daratumumab and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 13.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04910568 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
345.	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Phase 2 Trial of Intensive Chemo-immunotherapy With Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Relapsed/Refractory Myeloma in the Context of Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. [online]. Stand: 29.04.2025. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03556332 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
346.	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham. Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma - MASTER Trial. [online]. Stand: 24.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03224507 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Intervention
347.	NCT05259839	TeneoOne Inc. A Dose Escalation and Expansion Study of Etentamig (ABBV-383) in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259839 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
348.	NCT04722146	Janssen Research & Development, LLC. A Multi-arm Phase 1b Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722146 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
349.	NCT06353022	Nantes University Hospital. 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). [online]. Stand: 13.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06353022 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
350.	NCT01665794	University of Chicago. Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Combination Treatment With Pomalidomide, Dexamethasone, and Carfilzomib (PdC) in Subjects With Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 19.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01665794 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
351.	NCT02773030	Celgene. 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. [online]. Stand: 25.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02773030 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
352.	NCT02431208	Hoffmann-La Roche. A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma (Relapsed/Refractory and Post-Autologous Stem Cell Transplantation). [online]. Stand: 02.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02431208 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
353.	NCT06252792	FengYan Jin. Prospective, Multicenter, Open and Non-interference Observational Clinical Study of Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (Dara-PD) in the Treatment of Patients With First Relapse of Multiple Myeloma. [online]. Stand: 11.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06252792 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
354.	NCT05561049	The First Affiliated Hospital of Soochow University. Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone Regimens in Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Renal Dysfunction in Real-World: A Non-interventional Prospective Multicenter Observational Study. [online]. Stand: 30.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05561049 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
355.	NCT05050097	Janssen Research & Development, LLC. A Multi-arm Phase 1b Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05050097 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
356.	NCT03289299	International Myeloma Foundation. Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies (ASCENT): A Phase 2 Trial of Induction, Consolidation, and Maintenance in Subjects With High Risk Smoldering Multiple Myeloma (SMM). [online]. Stand: 12.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03289299 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
357.	NCT04895410	AbbVie. A Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study of Lenzoparlimab With or Without Dexamethasone and in Combination With Anti-Myeloma Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 06.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895410 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
358.	NCT06892522	AbbVie. A Phase 1/2, Open-Label, Platform Study to Evaluate Safety and Efficacy of Etentamig Monotherapy or Etentamig Combinations in Subjects With Multiple Myeloma. [online]. Stand: 10.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06892522 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
359.	NCT05776940	Air Force Military Medical University, China. Probiotic Supplementation Reduces Gastrointestinal Symptoms During the Therapy and Improves Therapeutic Response in AL Amyloidosis: A Randomized Controlled Trial. [online]. Stand: 20.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776940 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
360.	NCT07017725	CASI Pharmaceuticals, Inc. A Dose-escalation and Safety Study of CID-103 Followed by a Randomized, Open-label, Parallel-arm Multi-dose Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of CID-103 in Adults With	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Chronic Immune Thrombocytopenia. [online]. Stand: 12.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07017725 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
361.	NCT04643002	Sanofi. Phase 1-2 UMBRELLA Trial Evaluating Isatuximab With or Without Dexamethasone in Combination With Novel Agents Compared to Isatuximab With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Master Protocol. [online]. Stand: 22.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643002 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
362.	NCT05114109	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Isatuximab in Type I Cryoglobulinemia: A Prospective Pilot Study. [online]. Stand: 09.11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114109 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
363.	NCT02060188	Bristol-Myers Squibb. A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer. [online]. Stand: 19.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02060188 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
364.	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 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. [online]. Stand: 23.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05695508 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
365.	NCT06497738	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. A Prospective, Multi-center, Open-label, Cohort Study to Compare Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone (DRd) With Modified Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone (VRd-lite) in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 12.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497738 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
366.	NCT06158269	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China. Phase II Clinical Study of Daratumumab Combined With Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) in the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Double-hit Multiple Myeloma. [online]. Stand: 06.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06158269 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
367.	NCT04198623	University of California, San Francisco. A Phase II Study, Evaluating the Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. [online]. Stand: 13.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198623 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
368.	NCT00721305	Universidad de Antioquia. Antiretroviral Effect of Lovastatin on HIV-1-infected Individuals Without Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): A Phase-II Randomized Clinical Trial (RCT). [online]. Stand: 04.10.2011. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00721305 [Zugriff: 01.07.2025]. 2011	Patientenpopulation
369.	NCT04925193	University of Colorado, Denver. Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 24.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925193 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
370.	NCT04892446	Gilead Sciences. A Phase 2 Multi-Arm Study of Magrolimab Combinations in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 02.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892446 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
371.	NCT04942067	Ascentage Pharma Group Inc. A Phase Ib/II Open-Label Study of APG-2575 in Combination With Novel Therapeutic Regimens in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. [online]. Stand: 25.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04942067 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
372.	NCT05203003	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 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. [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05203003 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
373.	NCT06409702	The First Affiliated Hospital of Soochow University. A Single-arm Prospective Study of the Treatment in High-risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Minimal Residual Disease Detection. [online]. Stand: 12.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409702 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
374.	NCT06918002	Intergroupe Francophone du Myelome. A Phase 3, Open-label, Controlled, Randomized Study of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treatment, Designed to Evaluate the Efficacy and Safety of the Elranatamab-lenalidomide Combination as a Replacement for Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant in the Consolidation Phase, and to Compare Elranatamab With Standard of Care in the Maintenance Phase. [online]. Stand: 20.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06918002 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
375.	NCT03194867	Sanofi. A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Patients With	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 14.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03194867 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	
376.	NCT05137054	Regeneron Pharmaceuticals. Phase 1b Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 24.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
377.	NCT05556616	Takeda. 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. [online]. Stand: 24.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05556616 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
378.	NCT06464991	Nanjing IASO Biotechnology Co., Ltd. A Phase III Randomized, Controlled Study of Equecabtagene Autoleucl Injection in Subjects with Lenalidomide-Refractory R/R Multiple Myeloma. [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06464991 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
379.	NCT03989414	Celgene. 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). [online]. Stand: 29.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989414 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
380.	NCT04304144	Alexion Pharmaceuticals, Inc. CAEL101-203: A Phase 2, Open-label, Multicenter Dose Selection Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. [online]. Stand: 05.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304144 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
381.	NCT04294459	Sanofi. A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab (SAR650984) in Patients Awaiting Kidney Transplantation. [online]. Stand: 27.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294459 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
382.	NCT06500884	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Open-label, Randomized Study to Evaluate Prophylactic Interventions on Talquetamab-related Oral Toxicity. [online]. Stand: 22.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06500884 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
383.	NCT06615479	Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of BMS-986393, a GPRC5D-directed CAR-T Cell Therapy,	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Versus Standard Regimens in Adult Participants With Relapsed or Refractory and Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 18.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06615479 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
384.	NCT04513639	Oslo University Hospital. The Relapse from MRD Negativity As Indication for Treatment (REMNANT) Study. [online]. Stand: 20.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04513639 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
385.	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination with Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343042 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
386.	NCT03367819	Sanofi. A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination With REGN2810, or Isatuximab Alone, in Patients With Advanced Malignancies. [online]. Stand: 16.05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367819 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
387.	NCT05561387	SWOG Cancer Research Network. A Phase III Randomized Trial for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients Considered Frail or in a Subset of "Intermediate Fit" Comparing Upfront Three-Drug Induction Regimens Followed by Double or Single-Agent Maintenance. [online]. Stand: 04.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05561387 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
388.	NCT06099912	FengYan Jin. Individualized Dynamic Frailty-tailored Therapy (DynaFiT) in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: a Prospective and Multi-center Study. [online]. Stand: 11.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06099912 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Intervention
389.	NCT06913192	Xuzhou Medical University. A Single-Center, Open-Label, Single-Arm Clinical Study of Sequential Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 06.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06913192 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
390.	NCT04973137	Prothena Biosciences Ltd. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Birtamimab Plus Standard of Care Vs. Placebo Plus Standard of Care in Mayo Stage IV Subjects with Light Chain (AL) Amyloidosis. [online]. Stand: 01.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973137 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
391.	NCT05675319	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy. [online]. Stand: 22.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675319 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
392.	NCT03637764	Sanofi. A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination With Atezolizumab or Isatuximab Alone in Patients With Advanced Malignancies. [online]. Stand: 10.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03637764 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
393.	NCT03651128	Celgene. 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). [online]. Stand: 15.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651128 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
394.	NCT03769181	Sanofi. A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Participants With Lymphoma. [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769181 [Zugriff: 01.07.2025]. 2023	Patientenpopulation
395.	NCT06149910	All4Cure. Evaluating the Uptake and Utility of Clinical Pathways for Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma That Aim to Achieve and Maintain Measurable Residual Disease (MRD)-Negativity in Community Oncology Settings. [online]. Stand: 03.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06149910 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
396.	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. [online]. Stand: 26.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04210791 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
397.	NCT03275285	Sanofi. Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines. [online]. Stand: 04.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03275285 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
398.	NCT05451771	Rajshekhar Chakraborty, MD. An Open-label Phase I/II Trial of Venetoclax-Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory t(11;14) Systemic Light-Chain Amyloidosis. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05451771 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
399.	NCT03619252	Minsk Scientific-Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology. Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. [online]. Stand: 31.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03619252 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Intervention
400.	NCT03899155	Bristol-Myers Squibb. Pan-Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS Sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. [online]. Stand: 18.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899155 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
401.	NCT05555329	Amsterdam UMC, location VUmc. 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; the POMAlternative Study. [online]. Stand: 22.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555329 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
402.	NCT02415413	PETHEMA Foundation. A Phase II Multicenter Study of Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) as Induction Therapy, Followed by High-dose Therapy With Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation, Consolidation With KRd, and Maintenance With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients ≤ 70 Years Old With Smoldering Multiple Myeloma (SMM) With High Risk of Progression to Symptomatic Myeloma. [online]. Stand: 10.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02415413 [Zugriff: 01.07.2025]. 2022	Patientenpopulation
403.	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG) (Genomics Guided Multi-arm Trial of Targeted Agents Alone or in Combination With a Backbone Regimen). [online]. Stand: 14.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732703 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Intervention
404.	NCT02320058	Bristol-Myers Squibb. A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy. [online]. Stand: 05.10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02320058 [Zugriff: 01.07.2025]. 2021	Patientenpopulation
405.	NCT05954780	iOMEDICO AG. A Non-interventional Study of Selinexor (Nexpovio®) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (SVd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/RMM). [online]. Stand: 17.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954780 [Zugriff: 01.07.2025]. 2024	Patientenpopulation
406.	NCT00770809	National Cancer Institute (NCI). Randomized Phase III Trial of Paclitaxel +Trastuzumab + Lapatinib Versus Paclitaxel + Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment of	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		HER2-Positive Primary Breast Cancer. [online]. Stand: 24.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00770809 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	
407.	NCT01275677	National Cancer Institute (NCI). A Randomized Phase III Trial of Adjuvant Therapy Comparing Chemotherapy Alone (Six Cycles of Docetaxel Plus Cyclophosphamide or Four Cycles of Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Weekly Paclitaxel) to Chemotherapy Plus Trastuzumab in Women With Node-Positive or High-Risk Node-Negative HER2-Low Invasive Breast Cancer. [online]. Stand: 18.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01275677 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
408.	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH). [online]. Stand: 16.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060 [Zugriff: 01.07.2025]. 2025	Patientenpopulation
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
409.	2017-000206-38	Janssen-Cilag International N.V. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 04.10.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
410.	2019-002161-36	Oncopeptides AB. 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. [online]. Stand: NA. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
411.	2021-003284-10	Stichting European Myeloma Network (EMN). A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucel versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (...). [online]. Stand: 10.10.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
412.	2014-002273-11	Janssen-Cilag International N.V. 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(...). [online]. Stand: 11.03.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
413.	2014-005139-14	Janssen-Cilag International N.V. A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 11.05.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005139-14 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
414.	2019-004683-22	Ostfold Hospital Trust. Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. [online]. Stand: 16.10.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
415.	2013-005525-23	Janssen-Cilag International N.V. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 24.04.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
416.	2021-001990-22	Hellenic Society of Haematology (HSH). 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(...). [online]. Stand: 09.08.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001990-22 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
417.	2016-001205-16	Janssen-Cilag International N.V. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 18.10.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
418.	2016-001737-27	Janssen-Cilag International N.V. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnos(...). [online]. Stand: 16.04.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
419.	2015-003862-10	VU University Medical Center. A phase 1 and phase 2 study of daratumumab in combination with all-trans retinoic acid in relapsed/refractory multiple myeloma. [online]. Stand: 01.04.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
420.	2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (...). [online]. Stand: 05.10.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
421.	2021-000202-22	Janssen-Cilag International NV. 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, (...). [online]. Stand: 03.01.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000202-22 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
422.	2014-002272-88	Janssen-Cilag International N.V. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated(...). [online]. Stand: 20.10.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
423.	2017-002611-34	Janssen-Cilag International N.V. 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 (...). [online]. Stand: 16.10.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
424.	2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV . 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, (...). [online]. Stand: 15.05.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
425.	2018-004333-33	European Myeloma Network. Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis. [online]. Stand: 08.07.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
426.	2014-000255-85	Janssen-Cilag International N.V. Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DvD) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 24.09.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2014-000255-85 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
427.	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV. 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(...). [online]. Stand: 24.02.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
428.	2007-003783-22	Janssen-Cilag International N.V. Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma – Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. [online]. Stand: 03.12.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
429.	2017-000169-60	VU University Medical Center. A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma. [online]. Stand: 23.05.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
430.	2021-002639-48	Janssen-Cilag International N.V. A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis. [online]. Stand: 25.07.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002639-48 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
431.	2015-002993-19	Janssen-Cilag International N.V. 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 (...). [online]. Stand: 11.01.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
432.	2017-003377-34	Janssen-Cilag International N.V. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell o(...). [online]. Stand: 31.07.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
433.	2016-003328-22	Janssen-Cilag International NV. 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(...). [online]. Stand:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		13.02.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
434.	2018-004185-34	Janssen-Cilag International N.V. . 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(...). [online]. Stand: 29.05.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
435.	2022-000909-28	Janssen-Cilag International NV. 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(...). [online]. Stand: 05.09.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
436.	2013-000752-18	Janssen-Cilag International N.V. 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(...). [online]. Stand: 04.11.2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
437.	2019-000991-41	Stichting European Myeloma Network . Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. [online]. Stand: 24.07.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
438.	2018-002992-16	European Myeloma Network (EMN). 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(...). [online]. Stand: 30.01.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002992-16 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention Dosierung
439.	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. [online]. Stand: 27.09.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
440.	2022-001186-12	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty, represented by University Hospital Heidelberg. 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. [online]. Stand: 07.11.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001186-12 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
441.	2017-004203-41	Janssen-Cilag International N.V. A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. [online]. Stand: 26.04.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Vergleichsintervention
442.	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) . 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. [online]. Stand: 15.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
443.	2014-005299-26	Janssen-Cilag International N.V. 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. [online]. Stand: 08.06.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
444.	2018-003535-30	CHRU de Lille. 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(...). [online]. Stand: 03.05.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
445.	2016-002670-12	University of Leeds. MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agents optimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. [online]. Stand: 21.03.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
446.	2016-003801-32	Celgene International II Sàrl. 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(...)). [online]. Stand: 29.05.2017. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
447.	2018-002282-19	Hellenic Society of Hematology. 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(...). [online]. Stand: 28.09.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
448.	2019-004170-26	Assistance-Publique - Hôpitaux de Paris. PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY INCORPORATING DARATUMUMAB TO CHEMOTHERAPY AND STEM CELL TRANSPLANTATION PCL-2 Study. [online]. Stand: 08.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004170-26 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
449.	2015-002221-19	CHRU of Lille. A Multicenter Open label Phase II study of Daratumumab in combination with dexamethasone in Multiple Myeloma resistant or refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide – an IFM 2014-04(...). [online]. Stand: 20.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
450.	2019-001645-41	Memorial Sloan Kettering Cancer center. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clin(...). [online]. Stand: 27.03.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
451.	2018-000386-36	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE. A Pilot study on the efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) patients in >VGPR/MRD-positive by next generation flow (NGF). [online]. Stand: 12.12.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000386-36 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
452.	2018-004076-35	Incyte Corporation. 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. [online]. Stand: 19.08.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
453.	2011-005709-62	Janssen-Cilag International N.V. An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase 1/2	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Re(...). [online]. Stand: 01.08.2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
454.	2017-003950-18	Hellenic Society of Hematology. Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment. [online]. Stand: 15.12.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
455.	2016-001209-17	Celgene International II Sàrl. 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(...). [online]. Stand: 13.09.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
456.	2017-003951-44	Hellenic Society of Hematology. 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(...). [online]. Stand: 15.12.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
457.	2020-003781-40	Genmab A/S. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. [online]. Stand: 11.01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
458.	2017-003253-41	Polish Myeloma Consortium. PRE-emptive DAratumumab Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR). [online]. Stand: 11.09.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003253-41 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
459.	2018-002089-37	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAME(...). [online]. Stand: 04.03.2019. URL:	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
460.	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhed, Medicinsk Afdeling, Hæmatologisk Afsnit, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus. Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (MERMAID). [online]. Stand: 02.02.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
461.	2022-002169-14	Takeda Development Center Americas, Inc. 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(...). [online]. Stand: 10.03.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002169-14 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
462.	2018-002644-91	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 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(...). [online]. Stand: 12.03.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002644-91 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
463.	2016-000860-40	Celgene Corporation. 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 (...). [online]. Stand: 24.08.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
464.	2022-001941-19	Hellenic Society of Hematology (EAE). 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(...). [online]. Stand: 26.10.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001941-19 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
465.	2017-001618-27	Stichting European Myeloma Network (EMN). 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(...). [online]. Stand: 19.05.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2017-001618-27 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
466.	2021-000962-14	Charité - Universitätsmedizin Berlin. 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. [online]. Stand: 02.07.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000962-14 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
467.	2011-005692-16	Janssen-Cilag International N.V. 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 (...). [online]. Stand: 01.08.2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
468.	2016-002600-90	HOVON Foundation. 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 (...). [online]. Stand: 19.06.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
469.	2021-005769-42	Warsaw Medical University/ Warszawski Uniwersytet Medyczny . 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(...). [online]. Stand: 13.04.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005769-42 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
470.	2020-003092-18	Medical University Innsbruck. Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure - "Time Is Kidney in the Treatment of myeloma Cast n(...). [online]. Stand: 12.05.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
471.	2016-003554-33	Amgen Inc. 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(...). [online]. Stand: 13.09.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
472.	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors. [online]. Stand: 07.08.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
473.	2016-000287-42	CHU de Limoges. A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients not in VGPR or Better. [online]. Stand: 18.05.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
474.	2022-004207-32	Medical University Innsbruck, Internal Medicine V. Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure NOT requiring dialysis - “Time Is Kidney in the Trea(...). [online]. Stand: 20.04.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-004207-32 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
475.	2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. Multiple Phase 1/2 Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. [online]. Stand: 20.12.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001030-17 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
476.	2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis (...). [online]. Stand: 14.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
477.	2020-000409-94	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in patients with Relapsed or Refractory Plasmablastic lymphoma (DALYA trial (...). [online]. Stand: 18.03.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
478.	2018-004330-15	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. [online]. Stand: 10.01.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2018-004330-15 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
479.	2017-003977-32	Millennium Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib + Daratumumab + Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). [online]. Stand: 01.08.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
480.	2017-000044-18	Fundación PETHEMA. Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18 (...). [online]. Stand: 04.07.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
481.	2018-004767-31	Celgene Corporation. 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(...). [online]. Stand: 02.12.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
482.	2017-002326-21	Fundación PETHEMA. 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 (...). [online]. Stand: 11.05.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
483.	2021-001005-67	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressed patients with multiple myeloma after first-line therapy (AlloRelapseMMStudy). [online]. Stand: 11.05.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001005-67 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
484.	2020-000431-49	Celgene Corporation. 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(...). [online]. Stand: 18.10.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
485.	2021-006792-42	Hellenic Society of Hematology (EAE). A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab,	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Lenalidomide and Dexamethasone (...). [online]. Stand: 09.03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006792-42 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
486.	2018-001777-25	FILO. A Phase II Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with p53 dysfunction. IDA53 trial. [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001777-25 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
487.	2019-002147-20	University of Birmingham. A randomised, open-label, multicentre, phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (Daratumumab) to enhance myeloma autografting. [online]. Stand: 11.11.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
488.	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 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(...). [online]. Stand: 12.05.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
489.	2018-004362-34	Bristol-Myers Squibb International Corporation. Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. [online]. Stand: 24.03.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004362-34 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
490.	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 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(...). [online]. Stand: 14.12.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
491.	2021-000044-22	Pfizer Inc. 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(...). [online]. Stand: 14.09.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000044-22 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
492.	2021-000803-20	Pfizer Inc. MAGNETISM-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(...). [online]. Stand: 02.11.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000803-20 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
493.	2013-003939-30	Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer. [online]. Stand: 21.03.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
494.	2019-003856-35	University of Cologne. Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA). [online]. Stand: 18.12.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
495.	2019-004401-27	Oslo University Hospital, Department of Hematology. The REMNANT (Relapse from Mrd Negativity As iNdicatioN for Treatment) study. [online]. Stand: 20.04.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
496.	2018-004124-10	Janssen-Cilag International NV. 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. [online]. Stand: 07.08.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004124-10 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
497.	2021-006669-40	Universitätsklinikum Erlangen. Plasma cell depletion as an approach to reset autoimmunity in rheumatoid arthritis. [online]. Stand: 20.04.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006669-40 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
498.	2019-001962-13	FONDAZIONE I.R.C.C.S. POLICLINICO SAN MATTEO. A multi-center open label phase II study of daratumumab and pomalidomide in previously treated patients with AL amyloidosis. [online]. Stand: 13.01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001962-13 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
499.	2021-005856-12	Helsinki University Central Hospital. Monoclonal gammopathies of renal significance (MGRS) in Finland.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		[online]. Stand: 31.01.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005856-12 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
500.	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 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(...). [online]. Stand: 12.01.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
501.	2022-001418-20	Takeda Development Center Americas, Inc. 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. [online]. Stand: 20.02.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001418-20 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
502.	2018-001960-45	CHU of Nantes. 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(...). [online]. Stand: 15.04.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001960-45 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
503.	2022-000281-18	Haukeland University Hospital, Dept. of Oncology and Medical Physics. 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(...). [online]. Stand: 21.04.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000281-18 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
504.	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylase-inhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone (...). [online]. Stand: 07.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
505.	2021-002190-25	Fundacion PETHEMA. 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. [online]. Stand: 09.06.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002190-25 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
506.	2021-001798-21	Gilead Sciences, Inc. A Phase 2 Multi-Arm Study of Magrolimab Combinations in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 27.01.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001798-21 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
507.	2018-001023-38	Celgene Corporation. 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 (Rmm) (...). [online]. Stand: 13.05.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
508.	2014-005189-31	Dept Hematology SLB Vejle. “Monoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab”. [online]. Stand: 16.12.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
509.	2018-001646-34	CHU CAEN. A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB -DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. [online]. Stand: 11.01.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
510.	2017-005110-58	Medical Centre Leeuwarden. Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. [online]. Stand: 14.06.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
511.	2018-002090-21	Fondazione EMN Italy Onlus. Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO]. [online]. Stand: 16.05.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002090-21 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
512.	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 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. [online]. Stand: 27.10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
513.	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc. 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,	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Pomalidomide, Bortezomib, Ca(...). [online]. Stand: 12.06.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
514.	2022-001594-31	CHU de LILLE. A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 30.08.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001594-31 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
515.	2005-006163-31	Genmab A/S. 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 alemtinib(...). [online]. Stand: 16.05.2006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006163-31 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
516.	2021-006646-12	Amsterdam UMC. 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. [online]. Stand: 25.04.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006646-12 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
517.	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 11.07.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
518.	2022-002489-34	Pharma Mar, S.A. 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 Immunocompromised(...). [online]. Stand: 09.02.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002489-34 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
519.	2021-003008-42	K-Group Alpha, Inc., a wholly owned subsidiary of Zentalis Pharmaceuticals, Inc. A Single-Arm, Open-Label, Phase 1/2 Study of ZN-d5 for the Treatment of Relapsed or Refractory Light Chain (AL) Amyloidosis. [online]. Stand: 22.12.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003008-42 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
520.	2021-004151-16	GlaxoSmithKline, S.A. 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	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Participa(...). [online]. Stand: 22.11.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004151-16 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
521.	2019-001169-34	Amgen Inc. An Open-label, Phase 2 Study Treating Subjects With First or Second Relapse of Multiple Myeloma with Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd). [online]. Stand: 25.03.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001169-34 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
522.	2021-006038-37	Takeda Development Center Americas, Inc. 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(...). [online]. Stand: 11.10.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006038-37 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
523.	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 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(...). [online]. Stand: 19.07.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
524.	2021-003747-22	Novartis Pharma AG. A Phase 2 study of durcaba tagene autoleucel, B-cell maturation Antigen (BCMA)-directed CAR-T Cells in adult participants with relapsed and refractory multiple myeloma. [online]. Stand: 02.08.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003747-22 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
525.	2020-003024-16	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement. 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. [online]. Stand: 30.06.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
<i>Clinical Trials Information System</i>			
526.	EUCT-2023-507143-11-00	Janssen - Cilag International. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507143-11-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
527.	EUCT-2024-511967-26-00	Janssen Cilag International. A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511967-26-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
528.	EUCT-2023-508212-38-00	North Estonia Medical Centre Foundation. TALTEC: A phase II study measuring MRD negativity after bispecific T-cell redirectors TALquetamab and TEClitamab consolidation as part of first line treatment in transplant eligible multiple myeloma patients. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508212-38-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
529.	EUCT-2024-518400-50-00	Polish Myeloma Consortium. PRE-emptive DAratumumab Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518400-50-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
530.	EUCT-2023-506110-43-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506110-43-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
531.	EUCT-2022-500138-27-01	Janssen - Cilag International. A Phase 3b, Multicenter, Open-label, Daratumumab Long-term Extension Study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500138-27-01 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
532.	EUCT-2024-520094-13-00	Helse Bergen HF. Plasma cell targeting using the anti-CD38 antibody daratumumab in patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME/CFS) – a randomized, placebo-controlled and double-blind phase II study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520094-13-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
533.	EUCT-2024-512049-17-00	Universita' Degli Studi Di Torino. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		trials/?lang=en&EUCT=2024-512049-17-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
534.	EUCT-2024-511855-16-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris. A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma (CONFIRM). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511855-16-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
535.	EUCT-2024-518870-15-00	Fundacion PETHEMA. Multicenter, phase II, national and open-label study to evaluate Ixeromide-dexamethasone alone or in combination with standard MM treatment regimens in transplant ineligible newly diagnosed patients. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518870-15-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
536.	EUCT-2024-517761-17-00	University Of Cologne. Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517761-17-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
537.	EUCT-2024-512500-19-00	Helse Bergen HF. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512500-19-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
538.	EUCT-2023-507751-30-00	Beigene Ltd. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507751-30-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
539.	EUCT-2023-503467-41-00	Janssen - Cilag International. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503467-41-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
540.	EUCT-2023-506125-10-00	European Myeloma Network Stichting, Emn Trial Office S.r.l. Impresa Sociale. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506125-10-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention Dosierung
541.	EUCT-2024-510800-35-00	Celgene Corp. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510800-35-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
542.	EUCT-2024-511627-34-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511627-34-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
543.	EUCT-2024-514088-25-00	Centre Hospitalier Universitaire De Lille. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514088-25-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
544.	EUCT-2024-518658-18-00	Medical University Of Warsaw. 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 Light Chain Amyloidosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518658-18-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
545.	EUCT-2024-516147-32-00	Hellenic Society Of Hematology. 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 MYELOMA PREVIOUSLY TREATED WITH ONE TO	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		THREE LINES OF THERAPY WHO ARE LENALIDOMIDE REFRACTORY. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516147-32-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
546.	EUCT-2023-508310-41-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508310-41-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
547.	EUCT-2024-517325-43-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. IFM2024-06: A multi-center, open-label, phase 2 randomized study of elranatamab plus lenalidomide versus daratumumab plus lenalidomide as post transplantation maintenance therapy in patients with newly-diagnosed myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517325-43-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
548.	EUCT-2024-518263-35-00	Hellenic Society Of Hematology. An Investigator-Initiated, Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Prospective Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Alternating Bortezomib-Based Regimens in Combination with DaratUMumab followed by Maintenance with Daratumumab in the Frontline Setting of Primary Plasma Cell LEukemia: A Trial of the Greek Myeloma Study Group. The "EUMELEIA" Study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518263-35-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
549.	EUCT-2024-514016-26-00	Fundacion Pethema. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514016-26-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
550.	EUCT-2024-514702-31-00	Medizinische Universitaet Innsbruck. Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure - "Time is Kidney in the Treatment of myeloma Cast nephropathy" The TIKTAC phase II trial (Pilot-study). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514702-31-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
551.	EUCT-2023-503441-55-00	Janssen - Cilag International. A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503441-55-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
552.	EUCT-2023-506733-30-00	Fondazione European Myeloma Network Italy O.N.L.U.S. Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO]. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506733-30-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
553.	EUCT-2023-507632-20-00	European Myeloma Network B.V. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507632-20-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
554.	EUCT-2024-517382-17-00	Universitätsklinikum Heidelberg AÄR. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517382-17-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
555.	EUCT-2023-507069-25-00	Janssen - Cilag International. A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507069-25-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
556.	EUCT-2024-510799-19-00	Celgene Corp. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510799-19-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
557.	EUCT-2024-511536-27-00	Charité Universitätsmedizin Berlin KöR. Plasma cell depletion as an approach to reset autoimmunity in rheumatoid arthritis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511536-27-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
558.	EUCT-2024-511635-94-00	Fondazione Italiana Linfomi Ets. An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in patients with Relapsed or Refractory Plasmablastic lymphoma (DALYA trial). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511635-94-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
559.	EUCT-2023-509208-14-00	Pfizer Inc. C1071005 - MAGNETISMM-5: 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509208-14-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
560.	EUCT-2024-515037-15-00	Assistance Publique Hopitaux De Paris. PCL-2 - PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY INCORPORATING DARATUMUMAB TO CHEMOTHERAPY AND STEM CELL TRANSPLANTATION (PCL-2 STUDY). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515037-15-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
561.	EUCT-2024-514963-24-00	European Myeloma Network B.V., Emn Trial Office S.r.l. Impresa Sociale. Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514963-24-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
562.	EUCT-2023-503442-30-00	Janssen - Cilag International. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503442-30-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
563.	EUCT-2023-508586-33-00	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon). HOVON 174 MM: FeAsiBility of a treatment free interval in newly diagnosed mUltiple	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		myeLOma patients treated with Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone – the FABULOUS study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508586-33-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
564.	EUCT-2024-514139-50-00	Pfizer Inc. C1071006 – An Open-Label, 2-Arm, Multicenter, Randomized Phase 3 Study To Evaluate The Efficacy And Safety of Elranatamab (PF-06863135) + Daratumumab + Lenalidomide or Elranatamab + Lenalidomide Versus Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone in Transplant-Ineligible Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514139-50-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
565.	EUCT-2024-514101-65-00	Centre Hospitalier Universitaire De Lille. A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - IFM2021-01. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514101-65-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
566.	EUCT-2023-510537-28-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510537-28-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
567.	EUCT-2023-503468-17-00	Janssen - Cilag International. A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503468-17-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
568.	EUCT-2024-515634-32-00	Hellenic Society Of Hematology. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515634-32-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
569.	EUCT-2023-505221-14-00	Stichting European Myeloma Network, Emn Trial Office S.r.l. Impresa Sociale. A Phase 2 Study Applying	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		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-. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505221-14-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
570.	EUCT-2024-516004-42-01	Bristol Myers Squibb International Corporation. A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and non-MSI-H Colon Cancer. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516004-42-01 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
571.	EUCT-2024-516030-35-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. A Phase 3, randomized, open-label study of belantamab mafodotin administered in combination with lenalidomide and dexamethasone versus daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in participants with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplantation (TI-NDMM)-DREAMM-10. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516030-35-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
572.	EUCT-2024-516905-22-00	Fundacion PETHEMA. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516905-22-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
573.	EUCT-2023-506588-32-00	Janssen - Cilag International. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506588-32-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
574.	EUCT-2023-505792-71-00	Janssen - Cilag International. A clinical study to evaluate the Efficacy and Safety of Different Sequences of Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel), Talquetamab SC in	Intervention

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505792-71-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
575.	EUCT-2023-506587-13-00	Janssen - Cilag International. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506587-13-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
576.	EUCT-2024-515316-44-00	Janssen Cilag International. A Phase 1b Study of JNJ-79635322 with Daratumumab or Pomalidomide for Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515316-44-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
577.	EUCT-2024-515279-37-00	Celgene Corp. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of BMS-986393, a GPRC5D-directed CAR-T Cell Therapy, Versus Standard Regimens in Adult Participants with Relapsed or Refractory and Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515279-37-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
578.	EUCT-2024-519812-15-00	Centre Hospitalier Universitaire D'Angers. ETCABio - Evaluation of Skin Tests in Biotherapy Allergies. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519812-15-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
579.	EUCT-2024-516281-11-00	Syros Pharmaceuticals Inc. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516281-11-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
580.	EUCT-2024-517676-37-01	HUS-Yhtymä. Daratumumab in Monoclonal Gammopathy of Renal Significance in Finland, DAMOCLES. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517676-37-01 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
581.	EUCT-2023-510560-12-00	Fundacion Pethema. Phase II Open-Label, Single Arm, Multicenter Study of Ciltacabtagene Autoleucel in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (GEM-CAR-HiRiSMM). [online]. Stand: 00.00.0000. URL:	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510560-12-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
582.	EUCT-2024-510644-31-00	Genentech Inc. To Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination with Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510644-31-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
583.	EUCT-2024-517020-18-00	Fundacion PETHEMA. A Phase 2, open-label, multicenter multi-cohort study to evaluate the efficacy and safety of anitocabtagene autoleucel in participants with newly diagnosed multiple myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517020-18-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
584.	EUCT-2024-511781-37-00	European Myeloma Network B.V., Emn Trial Office S.r.l. Impresa Sociale, Ceska Myelomova Skupina z.s. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511781-37-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
585.	EUCT-2023-507086-26-00	Genmab A/S. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507086-26-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
586.	EUCT-2023-509848-10-00	Celgene Corp. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509848-10-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
587.	EUCT-2023-503439-16-00	Janssen - Cilag International. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503439-16-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
588.	EUCT-2024-516908-42-00	Fundacion PETHEMA. A phase II multicenter study of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) as induction therapy, followed by high-dose therapy with melphalan and autologous peripheral blood stem cell transplantation, consolidation with KRd, and maintenance with lenalidomide and dexamethasone in patients ≤ 70 years old with smoldering multiple myeloma (SMM) with high risk of progression to symptomatic myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516908-42-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
589.	EUCT-2023-510215-18-00	Oslo University Hospital HF. RElapse from Mrd Negativity As iNdicatioN for Treatment. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510215-18-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
590.	EUCT-2023-507019-36-00	Genentech Inc. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507019-36-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
591.	EUCT-2024-516945-37-00	Cancer Trials Ireland. Phase Ib of Cyclophosphamide, Pomalidomide, Dexamethasone and Daratumumab (CPD-DARA) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. (The CPD-DARA Study). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516945-37-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
592.	EUCT-2024-512164-63-00	Hospices Civils De Lyon. New therapeutic approach to Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) using anti-CD38+ antibodies in the active phase of the disease – Phase I/II study to assess the tolerance and efficacy of DARATUMUMAB - NET-CD38 Study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512164-63-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
593.	EUCT-2024-511188-26-00	Kite Pharma Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anitocabtagene Autoleucel Versus Standard of Care Therapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511188-26-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
594.	EUCT-2023-503689-21-00	F. Hoffmann-La Roche AG, F. Hoffmann-La Roche AG. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503689-21-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
595.	EUCT-2022-502585-25-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502585-25-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
596.	EUCT-2023-505219-19-00	Celgene Corp. 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). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505219-19-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
597.	EUCT-2024-516418-39-00	Intergroupe Francophone Du Myelome. A phase 3, open-label, controlled, randomized study of newly diagnosed multiple myeloma treatment, designed to evaluate the efficacy and safety of the elranatamab-lenalidomide combination as a replacement for chemotherapy followed by autologous stem cell transplant in the consolidation phase, and to compare elranatamab with standard of care in the maintenance phase (EILen; IFM 2025-01). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516418-39-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Intervention
598.	EUCT-2024-518128-66-00	Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518128-66-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
599.	EUCT-2024-510590-14-00	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressive patients with multiple myeloma after a first-line therapy. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510590-14-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
600.	EUCT-2023-509472-42-00	Celgene International II S.a.r.l. 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	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Multiple Myeloma (RRMM) - ALUMMINATE RRMM. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509472-42-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	
601.	EUCT-2023-506914-32-00	Bristol Myers Squibb International Corporation. Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506914-32-00 [Zugriff: 01.07.2025]. 0000	Patientenpopulation
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Last Update Posted			

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 4-147 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 4-147 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CEPHEUS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Das Hauptziel der Studie CEPHEUS ist zu untersuchen, ob die Hinzunahme von Daratumumab (D) zu der Kombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) die MRD-Negativitätsrate im Vergleich zu VRd allein verbessert. Hypothese: Die primäre Hypothese ist, dass Daratumumab als Zusatz zur VRd-Therapie die Gesamt-MRD-Negativitätsrate im Vergleich zu VRd allein bei Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom erhöht, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht als Ersttherapie geplant ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1 Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung: ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III, und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre und ungeeignet, <70 Jahre und ASZT abgelehnt, ≥70 Jahre). Verblindung: Offen Studiendesign: Zweiarmig, parallel, offen Studienorganisation: Multizentrisch Studienphase: Phase III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Datum des Ursprungsprotokolls: 17.07.2018 Amendment 1 (10.09.2018) Hauptgrund für die Änderung: Hinzufügen einer genaueren Beschreibung der Anforderungen an Hepatitis-Tests, die nun in allen Daratumumab-Studien für Studienteilnehmer erforderlich ist, die positiv auf anti-HBc oder anti-HBs getestet wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung zur Erhebung der Vitalzeichen für Probanden in Arm A im Vergleich zu Arm B. Ebenso wurden Änderungen und Klarstellungen zu den Zeitpunkten für die Entnahme von pharmakokinetischen und immunogenitätsbezogenen Proben vorgenommen. • Aktualisierung der Erfassung Biomarker, die nun obligatorisch frische Knochenmarkaspirat für die Zytogenetik erfordern und die Möglichkeit einer archivierten Probe für die MRD-Bestimmung beim Screening widerruft. Zusätzlich wurde die Beschreibung des SEBIA Hydrashift Interference Test dem Protokoll hinzugefügt. • Überarbeitung der Definitionen zur Zuordnung von unerwünschten Ereignissen, um mit den Kausalitätsoptionen auf dem überarbeiteten SAE-Meldeformular übereinzustimmen • Es wurden Klarstellungen zur Entnahme von Hämatologie-, Serumchemie- und HBV-DNA-Proben vorgenommen. Spezifizierung, dass die Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnet und für das Körpergewicht bei Probanden mit einem Body-Mass-Index von $>30 \text{ kg/m}^2$ angepasst wird, und dass auch die eGFR (MDRD) oder CKD-Epi-Formeln verwendet werden können, um die Nierenfunktion zu beurteilen. • Klarstellung, dass Blutproben zur Berechnung des korrigierten Serumcalciums für Albumin vom zentralen Labor und nicht von lokalen Laboren analysiert werden sollen. • Ergänzung der MDRD-Formel Amendment 2 (18.01.2019) Der Hauptgrund für die Änderung ist eine Reaktion auf die Identifizierung eines neuen wichtigen Risikos (Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus [HBV]). Darüber hinaus wurden Überarbeitungen und Klarstellungen zu den Überlegungen zur Verwendung von Lenalidomid, zur Reihenfolge der sekundären Endpunkte sowie zu anderen Messparametern im gesamten Protokoll vorgenommen. • Hinzufügen einer Klarstellung zum Verbot von Behandlungen mit Lenalidomid während einer bekannten oder möglichen Schwangerschaft • Hinzufügen der Beschreibung des SEBIA Hydrashift Interference Test • Klarstellung zu den Kriterien der klinischen Laborwerte während der Screening-Phase • Klarstellung zur Analyse der sekundären Endpunkte • Klarstellung zur Durchführung des SEBIA Hydrashift 2/4 Daratumumab IFE Störungstests Amendment 3 (19.11.2019)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Hauptgrund für die Änderung besteht darin, den Umfang der Wirksamkeitsprüfung durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC) in verschiedenen Phasen der Studie zu erweitern. Darüber hinaus soll sichergestellt werden, dass die Probanden weiterhin mit anderen Komponenten der Studienbehandlung behandelt werden, selbst wenn eine der Komponenten pausiert, abgebrochen oder reduziert wird. Es soll klargestellt werden, dass nachfolgende Anti-Myelom-Therapien nicht verabreicht werden sollten, bis eine Krankheitsprogression festgestellt wird, und bei Probanden, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, sollte eine Überwachung stattfinden und mit der nachfolgenden Behandlung sollte erst begonnen werden, wenn eine dokumentierte Krankheitsprogression vorliegt. Außerdem sollen Klarstellungen bezüglich des Unternehmens bereitgestellt werden, das den von der Food and Drug Administration (FDA) genehmigten clonoSEQ-Test auf minimale Resterkrankung (MRD) durchführen wird und welche Version verwendet wird. • Ausweitung des Umfangs der IDMC-Überprüfung, um die Wirksamkeitsüberprüfung in verschiedenen Phasen der Studie einzubeziehen • Klärung, dass die Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason fortgesetzt werden kann, wenn Daratumumab ausgesetzt oder eingestellt wird • Klärung, dass nachfolgende Therapien nicht verabreicht werden sollten, bis das Fortschreiten der Krankheit bestätigt ist • Festlegung, dass nur das FDA-zugelassene clonoSEQ v2.0 in dieser Studie für die MRD-Analyse verwendet wird, und Korrektur des Namens des Unternehmens, das diese Analyse durchführen wird • Festlegung, dass wenn sich das Gewicht eines Probanden um mehr als 10% im Vergleich zum Baseline-Wert ändert, das Gewicht, das für die Medikamentenberechnungen verwendet wird, angepasst werden sollte und die Dosis von Bortezomib neu berechnet wird • Hinzufügen einer diagnostischen Lücke von ± 1 Woche für HBV-DNA-Testungen • Aktualisierung der Liste der Indikationen, für die Daratumumab in den Vereinigten Staaten (USA) zugelassen ist • Überarbeitung der Definition des MRD-negativen Status, um zu klären, dass Patienten, die nach dem Wechsel zur anschließenden Anti-Myelom-Therapien eine MRD-Negativität erreichen, nicht als MRD-negativ angesehen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung der Verwendung von rHuPH20 in der subkutanen (s.c.) Formulierung von Daratumumab • Klarstellung der Verwendung des adjustierten Körpergewichts, wenn der Body-Mass-Index (BMI) >30 kg/m² beträgt, während die Kreatinin-Clearance mit der Cockcroft-Gault-Formel berechnet wird. • Entfernung der Höchstgrenze von 4 Tagen für die vorherige Therapie mit Dexamethason • Erlaubnis, dass Patienten, die eine palliative fokale Bestrahlung zur symptomatischen Schmerzbehandlung erhalten, an der Studie teilnehmen können • Änderung der Definition von seropositiven Probanden für Hepatitis B, um Konsistenz mit der Terminologie der Centers for Disease Control (CDC) für Hepatitis B sicherzustellen • Hinzufügen eines zusätzlichen Textes Schwangerschaftsverhütungsplan für Lenalidomid, um das Risiko von Embryo-Fetotoxizität zu verringern • Änderung des Textes zu den Kriterien für die Verabreichung von Daratumumab bei myeloproliferativen Erkrankungen (MPD): Klarstellung, die Möglichkeit zu geben, Lenalidomid nachts zu verabreichen. • Ermöglichung von Flexibilität im Zeitraum zwischen zwei Dosen Bortezomib: Anpassung von „muss mindestens 72 Stunden“ zu „sollte ungefähr 3 Tage betragen“ • Ermöglichung von Flexibilität bei der Berechnung des Zeitraums seit dem letzten Zyklus, in dem keine der Studienmedikamente verabreicht wurden • Hinzufügen, dass die Dosen von Lenalidomid nach Ermessen des Prüfarztes wieder erhöht werden können, falls während der Behandlung eine Dosisanpassung bei Probanden mit Veränderungen des Nierenstatus erforderlich ist • Klärung, dass Dexamethason an Tagen, an denen Daratumumab in Arm B nicht verabreicht wird, oder an den entsprechenden Tagen für Arm A, ausgelassen wird • Hervorhebung der Bedeutung des Ermessens und der klinischen Einschätzung des Arztes • Genehmigung von Denosumab als Alternative zur Bisphosphonattherapie • Aufnahme von bakterieller Pneumonie in die Liste der Krankheiten, für die eine Prophylaxe empfohlen wird • Anpassung der unerwünschten Therapien: Prednison wurde gelöscht und Dexamethason mit Beschreibung der maximalen Dosis hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung der Formulierung bezüglich des Abbruchs eines beliebigen Bestandteils der Studienbehandlung • Klarstellung, dass die Durchführung der Screening-Verfahren innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung erfolgen wird • Klarstellung der Details für die Labore zur Knochenmarkbewertung • Ergänzung eines Textes zu den IMWG-Diagnosekriterien (SLiM-Kriterien: S=$\geq$Sechzig Prozent ($\geq 60\%$) klonale Plasmazellen im Knochenmark; Li=Verhältnis der freien Leichtketten im Serum: unbeteiligt ≥ 100; M=mehr als 1 fokale Läsion (≥ 5 mm jeweils), die durch bildgebende Verfahren mit Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen wurde) und einer MRT-Läsion • Ergänzung der Empfehlung, dass die Verfahren in der folgenden Reihenfolge durchgeführt werden: Elektrokardiogramm (EKG), Vitalzeichen und Blutentnahme • Hinzufügen des Serum-Harnstofftest während der Zyklen 1 bis 8 • Ermöglichung von Flexibilität bei der Durchführung der Laboruntersuchungen (Kalzium- und albuminadjustierter Kalziumtest) im lokalen Labor • Klarstellung des Berichtszeitraums für unerwünschte Ereignisse (AE) • Verschiebung von PRO von einem sekundären zu einem explorativen Ziel • Entfernung von Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie von der Liste der erwarteten Ereignisse. Zudem wurden die Überprüfungs- und Berichtsanforderungen für erwartete Ereignisse präzisiert und das überarbeitete „Anticipated Event Review Committee“ (ARC) in „Safety Assessment Committee“ (SAC) umbenannt • Hinzufügen weiterer Details zum IDMC, um darzulegen, dass das IDMC gemäß den regulatorischen Richtlinien eingerichtet wird • Anpassungen zur Korrektur der Inkonsistenz der NCI-CTCAE-Version Amendment 4 (01.10.2020) Hauptgrund für die Änderung: Aktualisierung der Zeitrahmen und ‚Landmark‘ Analysen für die primäre Analyse der Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (MRD). Der primäre Endpunkt der MRD-Negativität bleibt unverändert, jedoch wird die primäre Analyse nun etwa 18 Monate nach Beginn der Behandlung stattfinden, um die Verfügbarkeit von MRD-Proben für die primäre Analyse zu maximieren, die Reife der MRD-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Negativität zur Zeit der primären Analyse sicherzustellen und die Auswirkungen der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) Pandemie auf die Sammlung von MRD-Proben zu mindern. • Verschiebung von PRO von einem explorativen zu einem sekundären Ziel • Aufnahme eines weiteren sekundären Endpunktes "Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im Fragebogen zur Lebensqualität der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC QLQ) Kern 3-Item (EORTC QLQ-C30) und dem multiplen Myelom 20-Item (EORTC QLQ-MY20), sowie den EuroQol Five Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L) Skalen". Der Endpunkt wurde von explorativen zu sekundären Zielen verschoben und weiter definiert als die mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert. • Festhalten, dass die PRO-Messungen entweder vom Studienteilnehmer mithilfe eines elektronischen Tablets (ePRO) oder mit Hilfe der telefonischen Administration durch das Studienzentrum gemäß dem anwendbaren Interviewmodus-Fragebogen durchgeführt werden • Klarstellung, dass die lokalen Laborergebnisse der Blut- und Urin-M-Protein-Messungen zur Bestimmung des Ansprechens auf die Krankheit und des Fortschreitens verwendet werden können • Klarstellung, dass archivierte Proben für die MRD- oder zytogenetische Bewertung angefordert werden können, um an das zentrale Labor gesendet zu werden, sofern verfügbar, in Fällen, in denen es Schwierigkeiten gibt, die Basisklonalität für MRD festzustellen, oder wenn die Screening-Basiskytogenetik nicht evaluiert werden kann. • Hinzufügen eines neuen Abschnitts, um die häusliche Gesundheitsversorgung und Telemedizinbesuche mit Genehmigung des Sponsors und gemäß dem klinischen Ermessen des Arztes zu beschreiben, sofern dies machbar und durch lokale Richtlinien und Vorschriften zulässig ist. • Anpassung der Laboruntersuchungen: Harnstoff wurde im Serumchemiepanel während der Zyklen 1 bis 8 entfernt. Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) wurde im Serumchemiepanel während Zyklus 9 und darüber hinaus hinzugefügt • Hinzufügen eines neuen Anhangs "Allgemeine Richtlinien zur Durchführung von Studien während der COVID-19-Pandemie" Amendment 5 (24.03.2022)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Hauptgrund für die Änderung: die Auswirkungen der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) Pandemie auf die Durchführung der Studie zu begrenzen. Änderungen, die an den relevanten Abschnitten des Protokolls vorgenommen wurden, sind im Folgenden zusammengefasst: • Klarstellung, dass der COVID-19-Impfstoff für die Verwendung in der Studie zuzulassen ist und dass lebende, attenuierte Impfstoffe oder solche mit vermuteten Replikationsfähigkeiten nicht zulässig sind. • Ermöglichung, dass der Studienkoordinator oder seinem Vertreter das elektronische Tablet verwenden, um PRO-Antworten im Namen des Teilnehmers einzugeben • Empfehlungen für Impfungen und Therapien gegen COVID-19-Infektionen Amendment 6 (14.03.2024) Der Hauptgrund für die Änderung besteht darin, die Studie mit einer begrenzten Datenerhebung nach der geplanten finalen PFS-Analyse fortzusetzen. Probanden, die von der Behandlung mit Daratumumab profitieren, werden auch nach dem Ende der Datenerhebung weiterhin Zugang zur Studienbehandlung haben. • Aktualisierung, um zu spezifizieren, dass die bewerteten langfristigen PFS, PFS nach der nächsten Therapielinie (PFS2) und Gesamtüberleben weiterhin nach der finalen PFS-Analyse bis zum Ende der Datenerhebung erfasst werden, definiert als 7 Jahre nach der Randomisierung des letzten Probanden in die Studie oder früher nach Ermessen des Sponsors. • Spezifizierung, dass die pharmakokinetischen und immunogenen Probenahmen nach der geplanten finalen PFS-Analyse für Probanden in der Behandlungsgruppe B nicht mehr erforderlich sind • Aktualisierung, um die Definition von „Studienende“ und „Ende der Datenerhebung“ zu klären, sodass Probanden, die von der Behandlung mit Daratumumab profitieren, die Studienbehandlung nach dem Ende der Datenerhebung weiterhin erhalten können • Aktualisierung, um zu klären, dass nach der geplanten finalen PFS-Analyse die Krankheitsbewertungen von dem lokalen Labor anstelle des zentralen Labors durchgeführt werden. • Aktualisierung, um zu klären, dass nach der finalen PFS-Analyse das Fortschreiten der Erkrankung und die Reaktion gemäß den IMWG-Kriterien vom Untersucher bestimmt werden und der Computeralgorithmus nicht verwendet wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung, um zu klären, dass, wenn eine Probandin schwanger wird, Lenalidomid abgebrochen werden muss. Außerdem wurde der Text ergänzt, um klarzustellen, dass der Abbruch aller Studiensubstanzen ebenfalls akzeptabel ist, wenn dies durch lokale Vorschriften vorgeschrieben ist. • Klarstellung, dass, falls dies durch lokale Vorschriften erforderlich ist, empfohlen wird, HBsAg-, Anti-HBs- und Anti-HBc-Tests durchzuführen, wenn der serologische Status von Hepatitis B bei einer Probandin in Arm B unbekannt ist und die Probandin weiterhin Daratumumab erhält. • Ersetzung des Markennames (Revlimid®) durch den generischen Namen des Arzneimittels Lenalidomid, und es wurden Verweise auf den globalen Schwangerschaftspräventionsplan für Lenalidomid aufgenommen. • Hinzufügen von Informationen zu den Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, wenn ein Proband nicht zum Studienzentrum für einen erforderlichen Studienbesuch zurückkehrt. • Aktualisierung von Informationen zur Meldung von schweren unerwünschten Ereignissen (SAEs) • Ersetzung der Bezugnahme auf die IPPI durch die Bezugnahme auf das SmPC von Daratumumab, die USPI, lokale Verschreibungsinformationen oder gleichwertige Dokumentation ersetzt • Klarstellung, dass bei Auftreten von okulären Symptomen die Behandlung mit Daratumumab unterbrochen und eine sofortige ophthalmologische Untersuchung in Anspruch genommen werden muss, bevor Daratumumab wieder begonnen wird. • Klarstellung, dass, wenn die Dosis eines Probanden länger als 28 Tage ausgesetzt wird, der Sponsor konsultiert werden muss, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu überprüfen und die Fortführung der Studie zu besprechen • Verlängerung des Zeitfensters für die jährliche Knochenmarkentnahme von +/- 1 Monat auf +/- 3 Monate • Klarstellung, dass krankheitsbezogene Ereignisse und Ergebnisse nicht als AEs oder SAEs qualifiziert werden • Entfernung von Medikamenten, die für andere Indikationen mit anti-myelomatösen Eigenschaften verwendet werden, von der Liste der unzulässigen Therapien. • Streichung des Grundes für den Abbruch der Studienbehandlung eines Probanden 'der Proband beginnt eine Behandlung mit einem unzulässigen Medikament'. • Klarstellung, dass für Probanden, die eine zweite primäre Malignität erleben, die nicht nur durch eine Operation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		behandelt werden kann, dieses Szenario mit dem Sponsor besprochen werden sollte • Änderung, um die Serumchemie und Hämatologie auf den Aktivitätenplan zu beziehen und Klarstellung, dass zusätzliche chemische und hämatologische Laboruntersuchungen, die das Start- und Enddatum eines unerwünschten Ereignisses unterstützen, im eCRF berichtet werden sollten • Die Dokumentation der Bewertung des unerwünschten Ereignisses (AE) und der damit verbundenen Nachverfolgungen durch den Prüfer sollte als Quelldokumente aufbewahrt werden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Neu diagnostiziert und kein Kandidat für eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation (SCT) aufgrund von: • Alter ≥ 65 Jahr oder Alter 18-65 Jahre mit Vorliegen von Begleiterkrankungen, die voraussichtlich negative Auswirkungen auf die Verträglichkeit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation (SCT) haben, oder Ablehnung einer Hochdosis-Chemotherapie mit SCT als Erstbehandlung 2. Diagnose eines multiplen Myeloms gemäß den IMWG-Kriterien: Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Vorliegen eines durch eine Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und eines dokumentierten multiplen Myeloms, das mindestens eines der CRAB-Kriterien oder der Biomarker für Malignitätskriterien erfüllt. <u>CRAB-Kriterien:</u> a) Hyperkalzämie: Serumkalzium $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) höher als ULN oder $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl) b) Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serumkreatinin > 177 μmol/l (> 2 mg/dl) c) Anämie: Hämoglobin > 2 g/dl unter der LLN oder Hämoglobin < 10 g/dl d) Knochenläsionen: eine oder mehrere osteolytische Läsionen in der Skelettradiographie, CT oder PET-CT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Biomarker für Malignität:</u> e) Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$. f) Verhältnis beteiligter: nicht beteiligter - Leichtketten im Serum (Verhältnis FLC) ≥ 100. g) In MRT-Untersuchungen >1 fokale Läsion 3. Messbare Krankheit definiert durch eines der folgenden Kriterien: a. IgG, IgA, IgM, IgD, oder IgE Multiples Myelom: Serum M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden; oder b. Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin: Serum-Immunglobulin-FLC ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis des Serum-Immunglobulin-Kappa-Lambda-FLC-Verhältnis. 4. ECOG-PS 0, 1 oder 2. 5. Klinische Laborwerte, die während der Screening-Phase die folgenden Kriterien erfüllen: • Hämoglobin 7,5 g/dl (≥ 5 mmol/l) (ohne vorherige Erythrozyten-Transfusion innerhalb von 7 Tagen vor der Laboruntersuchung; die Verwendung von rekombinantem humanem Erythropoietin ist zulässig) • ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Verwendung von G-CSF ist zulässig) • Thrombozytenzahl $\geq 70 \times 10^9/l$, wenn das Knochenmark zu >50% am Myelom beteiligt ist, anderenfalls $\geq 75 \times 10^9/l$ (Transfusionen sind innerhalb von 7 Tagen nicht zulässig) • AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ • ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ • Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Studienteilnehmende mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom, direktes Bilirubin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$) • Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Die Kreatinin-Clearance kann anhand der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden; oder bei über- oder untergewichtigen Patienten kann die CrCl aus einer 24 Stunden Urinsammlung gemessen werden);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• korrigiertes Serumcalcium $\leq 13,5$ mg/dl ($\leq 3,4$ mmol/l); oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) Hinweis: Für die Kriterien 6 bis 11 sollte die Verwendung von Verhütungsmitteln (Geburtenkontrolle) durch Männer oder Frauen mit den örtlichen Vorschriften bezüglich der akzeptablen Verhütungsmethoden für die Teilnehmer an klinischen Studien übereinstimmen. Die typischen Fehlschlagraten bei der Anwendung können sich von denen unterscheiden, wenn sie konsistent und korrekt verwendet werden. Die Verwendung sollte mit den örtlichen Vorschriften über die Anwendung von Verhütungsmethoden für Probanden in klinischen Studien übereinstimmen. 6. Weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter (definiert als Postmenarche bis nach der Menopause, es sei denn, es liegt eine dauerhafte Sterilität vor) müssen sich verpflichten, entweder kontinuierlich auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder während des Behandlungszeitraums, während etwaiger Dosisunterbrechungen und für 3 Monate nach der letzten Dosis einer der Komponenten des Behandlungsschemas zwei Methoden einer zuverlässigen Empfängnisverhütung anzuwenden. Sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während des gesamten, mit der Studienmedikation verbundenen Risikozeitraums definiert ist und mit dem üblichen Lebensstil der Studienteilnehmerin vereinbar ist. Die Verhütungsmethode besteht aus einer hochwirksamen Form der Kontrazeption (Tubenligatur, Intrauterinpessar, hormonelle Empfängnisverhütung (z. B. Anti-Babypillen, Injektionen, Hormonpflaster, Vaginalringe oder Implantate) oder einer Vasektomie des Partners (mit Bestätigung des Eingriffs). Die zusätzliche wirksame Kontrazeption umfassen Latexkondome oder synthetische Kondome, Diaphragma oder Gebärmutterhalskappen. Die Kontrazeption muss 4 Wochen vor der Dosierung beginnen. Eine zuverlässige Kontrazeption ist auch dann indiziert, wenn in der Vorgeschichte Unfruchtbarkeit aufgetreten ist, es sei denn, es handelt sich um eine Hysterektomie oder eine bilaterale Oophorektomie. 7. Bei einer Frau im gebärfähigen Alter müssen beim Screening zwei negative Schwangerschaftstests im Serum oder Urin vorliegen, der erste innerhalb von 10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bis 14 Tagen vor der ersten Dosis und der zweite innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis. 8. Eine Frau muss sich damit einverstanden erklären, während der Studie und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis einer Komponente des Behandlungsschemas keine Eizellen zum Zwecke der assistierten Reproduktion zu spenden. 9. Männliche Studienteilnehmer mit fortpflanzungsfähigem Potenzial, die mit Frauen mit fortpflanzungsfähigem Potenzial sexuell aktiv sind, müssen während der Studie und für 3 Monate nach Absetzen der Studienbehandlung (auch nach einer erfolgreichen Vasektomie) immer ein Latex- oder ein synthetisches Kondom verwenden. 10. Männliche Studienteilnehmer im fortpflanzungsfähigen Potenzial dürfen während der Studie und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis der Studienbehandlung kein Sperma spenden. 11. Vorliegen einer unterzeichneten Einverständniserklärung von jedem Studienteilnehmer (oder von dessen gesetzlich zulässigem Vertreter), die bescheinigt, dass er oder sie den Zweck und die für die Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Studienteilnehmer, bei denen das Einholen der Einwilligung nicht möglich ist, werden ausgeschlossen. 12. Der Studienteilnehmer muss in der Lage sein, sich an die im Protokoll festgelegten Verbote und Beschränkungen zu halten. Ausschlusskriterien: 1. Frailty-Index von ≥ 2 gemäß MGA 2. Vorherige Therapie für multiples Myelom oder smouldering Myelom, abgesehen von einer kurzen Behandlung mit Kortikosteroiden (nicht mehr als 40 mg Dexamethason oder dem Äquivalent pro Tag für maximal 4 Tage, insgesamt 160 mg Dexamethason oder dem Äquivalent). 3. Vorherige oder gleichzeitige invasive Malignität (außer multiples Myelom) innerhalb von 5 Jahren vor dem Datum der Randomisierung (Ausnahmen sind ausreichend behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses oder der Brust oder andere nicht invasive Läsionen, die nach Ansicht des Studienarztes in Übereinstimmung mit dem Monitor des Sponsors innerhalb von 3 Jahren mit minimalem Rezidivrisiko als geheilt gelten).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Periphere Neuropathie oder neuropathische Schmerzen Grad 2 oder höher gemäß NCI-CTCAE Version 5. 5. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung. 6. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung. 7. Klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des multiplen Myeloms. 8. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einem FEV1 <50% des vorhergesagten Baseline-Wertes (FEV1-Tests sind erforderlich für Patienten mit Verdacht auf mit COPD). 9. Mittelschweres oder schweres persistierendes Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder derzeit unkontrolliertes Asthma jeglicher Klassifizierung. Studienteilnehmer, die derzeit an kontrolliertem intermittierendem Asthma oder kontrolliertem leichtem persistierendem Asthma leiden, sind in der Studie zugelassen. 10. Einer der folgenden Punkte: a) Seropositiv für das HIV (HIV-Test bei Screening). b) Seropositiv für Hepatitis B (HBV) (definiert durch einen positiven Test auf Hepatitis B-Oberflächenantigen [HBsAg]). Studienteilnehmer mit abgeklungener Infektion (d. h. Studienteilnehmer, die positiv auf Antikörper gegen das Hepatitis B-Kernantigen [antiHBc] und/oder Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [antiHBs] sind) müssen mittels Echtzeit-PCR-Messung der DNA-Spiegel des HBV untersucht werden. PCR-positive Studienteilnehmer werden ausgeschlossen. Eine Ausnahme bilden Studienteilnehmer mit serologischen Befunden, die auf eine HBV-Impfung hindeuten (AntiHBs-Positivität als einziger serologischer Marker) und einer bekannten HBV-Impfung in der Vorgeschichte. Diese Studienteilnehmer müssen nicht mittels PCR-Messung auf HBV-DNA getestet werden. c) Seropositiv für Hepatitis C (HCV), außer bei Vorliegen eines anhaltenden virologischen Ansprechens, definiert als Virämie mindestens 12 Wochen nach Abschluss der anti-viralen Therapie. 11. Gleichzeitiger medizinischer Zustand oder Krankheit (z. B. aktive systemische Infektion), die die Studienmaßnahmen oder -ergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Ansicht des Studienarztes eine Gefahr für die Teilnahme an dieser Studie darstellen würden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Klinisch signifikante Herzerkrankung, einschließlich: a) Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung des ICF oder eine instabile oder unkontrollierte Krankheit/ ein unkontrollierter Zustand, der mit der Herzfunktion zusammenhängt oder diese beeinträchtigt (z. B. instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse III-IV) b) Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder klinisch signifikante EKG-Anomalien c) 12-Kanal-EKG bei Screening mit einem QT-Basisintervall >470 ms 13. Erhalt eines starken CYP3A4-Induktors innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der Randomisierung 14. Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen Bor oder Mannitol, Kortikosteroiden, monoklonalen Antikörpern oder Humanproteinen oder deren Hilfsstoffe (siehe Studienarztbroschüre) oder Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten oder Lenalidomid. Anmerkung: Die Prüfarzte sollten sicherstellen, dass alle Kriterien für die Aufnahme in die Studie beim Screening erfüllt werden. Wenn sich der klinische Status eines Studienteilnehmers (einschließlich verfügbarer Laborergebnisse oder des Erhalts zusätzlicher medizinischer Unterlagen) nach dem Screening, aber vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments so ändert, dass der Studienteilnehmer nicht mehr alle Eignungskriterien erfüllt, sollte der Studienteilnehmer von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: multizentrisch, international Teilnehmende Länder (98 Zentren): Brasilien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Israel, Japan, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung Behandlungsphase: Die Behandlung muss innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung initiiert werden. D-VRd-Arm: <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 21 Tage):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15 Zyklus 3-8 (Länge: 21 Tage): 1.800 mg s.c. alle 3 Wochen <u>Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage)</u> 1.800 mg s.c. Tag 1 + <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 An den Behandlungstagen, an denen sowohl Bortezomib als auch Daratumumab verabreicht werden, muss Bortezomib nach Daratumumab verabreicht werden. + <u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-21 Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage) 25 mg p.o. Tag 1-21 An Behandlungstagen, an denen sowohl Lenalidomid als auch Daratumumab verabreicht werden, wird empfohlen Lenalidomid vor oder zusammen mit Daratumumab zu verabreichen. + <u>Dexamethason:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 4, 5, 8., 9, 11, 12 Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage) 20m mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, wird Dexamethason als Ersatz für die Prämedikation verwendet. Dazu wird Dexamethason 1-3 Stunden vor Daratumumab verabreicht. VRd-Arm: <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 + <u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-21

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage) 25 mg p.o. Tag 1-21 + <u>Dexamethason:</u> Zyklus 1-8 (Länge: 21 Tage): 20 mg p.o. Tag 1, 2, 4, 5, 8., 9, 11, 12 Zyklus 9+ (Länge: 28 Tage) 20 mg p.o. Tag 1, 8, 15, 22 <u>Prämedikation vor der Verabreichung von Daratumumab:</u>An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, erhält der Studienteilnehmer 1-3 Stunden vor der Verabreichung von Daratumumab folgende Prämedikation: Dexamethason: Behandlungstage ohne Daratumumab Zyklus 1-2 (Länge: 21 Tage): Tag 1, 8, 15 Zyklus 3-8 (Länge: 21 Tage): Tag 1 Zyklus 9+ (Länge 28 Tage): Tag 1 20 mg IV oder PO, Zyklus 1-8, 40 mg IV oder PO ab Zyklus 9. <u>Behandlungstage mit Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 21 Tage): Tag 1, 8, 15 Zyklus 3-8 (Länge: 21 Tage): Tag 1 Zyklus 9+ (Länge 28 Tage): Tag 1 An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, wird Dexamethason als Ersatz für die Prämedikation verwendet. Dementsprechend werden 20 mg Dexamethason p.o. verabreicht. Die Prämedikation erfolgt 1-3 Stunden vor der Verabreichung von Daratumumab <u>Diphenhydramin:</u> (Antihistaminikum) Zyklus 1-2 (Länge: 21 Tage): Tag 1, 8, 15 Zyklus 3-8 (Länge: 21 Tage): Tag 1 Zyklus 9+ (Länge 28 Tage): Tag 1 25-50 mg p.o. oder i.v. oder Äquivalent <u>Paracetamol:</u> (Acetaminophen) Zyklus 1-2 (Länge: 21 Tage): Tag 1, 8, 15 Zyklus 3-8 (Länge: 21 Tage): Tag 1 Zyklus 9+ (Länge 28 Tage): Tag 1 650-1.000 mg p.o. oder i.v.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Montelukast:</u> (Leukotrienrezeptor-Antagonist) Zyklus 1 (Länge: 21 Tage): Tag 1 10 mg p.o. oder Äquivalent Empfohlen bis zu 24 Stunden vor Verabreichung Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab: Für Studienteilnehmer mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Studienteilnehmer mit leichtem Asthma oder COPD-Patienten mit einem FEV1-Wert <80% oder die ohne medizinische Vorgeschichte während der Studie einen FEV1-Wert <80% entwickeln, soll folgende Postmedikation in Betracht gezogen werden: • Antihistaminikum • Kurz wirksame β_2-adrenerge Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalative Kortikosteroide $\pm$ lang wirksame β_2-adrenerge Rezeptor-Agonisten für Asthmatiker, lang wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol $\pm$ zu inhalative Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)
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	Primärer Endpunkt: allgemeine MRD-Negativitätsrate Sekundäre Endpunkte: • Ansprechrate CR oder besser • PFS • Anhaltende MRD-Negativität • Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), Rate VGPR oder besser • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zur nächsten Anti-Myelom-Behandlung • PFS2 • Gesamtüberleben • EQ-5D-5L • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-MY20 • Pharmakokinetik von Daratumumab • Verträglichkeit (Überwachung unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchungen, EKG-Überwachung, klinische Laborparameter (Hämatologie und Chemie), Vitalparameter • Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung der klinischen Wirksamkeit (d. h. die allgemeine MRD-Negativitätsrate und das progressionsfreie Überleben) von D-VRd in hochriskanten zytogenetischen Teilgruppen Explorative Endpunkte: • Zeit bis zur MRD-Negativität • Korrelation des MRD-negativen Status mit klinischen Ergebnissen wie PFS und Gesamtüberlebenszeit (OS).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den verfügbaren Daten aus den Studien CASTOR, POLLUX und ALCYONE waren etwa 64% der MRD-negativen Probanden bei einem Schwellenwert von 10^{-4} auch bei 10^{-5} MRD-negativ. Die Studie IFM2009-TE neu diagnostiziertes multiples Myelom (NDMM) zeigte eine insgesamt MRD-negative Rate von 49% bei 10^{-4} für alle VRd-Probanden ohne Transplantation. Daher wird die erwartete Gesamtrate der MRD-Negativität (10^{-5}) für die Kontrollgruppe in dieser Studie auf höchstens 35% geschätzt. Diese Studie geht von einem absoluten Anstieg der Gesamtrate der MRD-Negativität um 15% aus (50% Daratumumab plus VRd im Vergleich zu 35% VRd allein). Um bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05 eine Trennschärfe von 80% zu erreichen, ist eine Stichprobengröße von 360 Probanden (180 in jeder Gruppe) erforderlich. Die Krankheitsbewertungen werden fortgesetzt, bis 162 PFS-Ereignisse beobachtet wurden, was eine ungefähr 80%ige Trennschärfe bietet, um eine 37%ige Reduktion des Risikos für Progression oder Tod zu erkennen (HR=0,63, was einer Verbesserung des medianen PFS von 43 Monaten auf 68 Monate entspricht) mit einem Log-Rank-Test bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05. Um eine angemessene Trennschärfe für das PFS sicherzustellen, kann ein adaptiver Ansatz verwendet werden, den Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse zu bestimmen. Wenn der beobachtete HR für das PFS bei der Zwischenanalyse (d. h. 60% der Ereignisse) höher ist als erwartet (z. B. 0,7 oder höher), kann die finale Analyse des PFS bis zur Beobachtung von ungefähr 205 Ereignissen verzögert werden (ungefähr 3 Jahre später). Um die gesamte Fehlerquote vom Typ I zu kontrollieren, wird der inverse Normaltest mit denselben festen Gewichten, wie ursprünglich geplant, verwendet, um die Log-Rank-Statistiken vor und nach der Zwischenanalyse zu kombinieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist keine Zwischenanalyse für die allgemeine MRD-Negativitätsrate geplant. Nach der primären Analyse der MRD-Negativitätsrate wird die Krankheitsbewertung für den sekundären Endpunkt PFS fortgesetzt, für den nach etwa 98 Ereignissen (d. h. 60% der insgesamt 162 Ereignisse) eine Zwischenanalyse geplant ist. Die Signifikanzniveaus bei dieser Zwischenanalyse des PFS zur Feststellung der Überlegenheit (oder zur Erklärung der Nutzlosigkeit) von Daratumumab plus VRd gegenüber VRd alleine werden basierend auf der beobachteten Anzahl von PFS-Ereignissen bei dieser Analyse unter Verwendung der O'Brien-Fleming-Grenzen bestimmt, wie sie durch das Lan-DeMets Alpha- und Beta-Spending-Verfahren implementiert sind.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Response Systems (IWRS) erstellt, wodurch jeder Studienteilnehmer einer individuellen Behandlungsnummer zugeordnet wird.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeignete Probanden werden nach dem ISS (Stadium I, II oder III, basierend auf β -2-Mikroglobulin und Albumin durch die zentrale Bundesanstalt) sowie nach Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre und ungeeignet, <70 Jahre und ASZT abgelehnt, $\geq$ 70 Jahre) stratifiziert und dann zufällig einer von zwei Behandlungsgruppen in einem Verhältnis von 1:1 zugewiesen, basierend auf einem Algorithmus, der vor der Studie im interaktiven Web-basierten Response Systems (IWRS) implementiert wurde.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Response Systems (IWRS) erstellt, wodurch jeder Studienteilnehmer einer individuellen Behandlungsnummer zugeordnet wird. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird mittels eines interaktiven Web-basierten Response Systems (IWRS) erstellt, wodurch jeder Studienteilnehmer einer individuellen Behandlungsnummer zugeordnet wird.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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 Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein auf den IMWG-Kriterien basierender Computer-algorithmus verwendet. Dieser wurde in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validiert und in mehreren Phase-III-Studie zu Daratumumab eingesetzt (54767414MMY3003/3004/3006/3007/3008/3012). Sensitivitätsanalysen werden auch mit Bewertungen des Ansprechens und der Krankheitsprogression durch den Studienarzt durchgeführt. Ein IDMC, bestehend aus 2 Klinikern und 1 Statistiker, wird eingerichtet, um die Sicherheitsdaten vor der primären Analyse der MRD-Negativitätsrate zu überprüfen, die vom Sponsor durchgeführt wird. Das IDMC wird mit seiner Überprüfung beginnen, nachdem die ersten 100 Probanden mindestens 1 Zyklus behandelt wurden oder die Behandlung abgebrochen haben, und anschließend alle 6 Monate seine Überprüfung durchführen. Details werden in einer separaten IDMC-Charta bereitgestellt. Aufkommende Daten aus allen laufenden Daratumumab-Studien werden an das IDMC kommuniziert, soweit dies zutreffend ist.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Beschreibung erfolgt gemäß Statistischem Analyseplan vom 28.05-2021 Generelle Betrachtungen Alle statistischen Hypothesentests und die 95%-KI werden 2-seitig durchgeführt. Die primäre Hypothese wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ (insgesamt) getestet. Wenn der primäre Endpunkt der allgemeinen MRD-Negativitätsrate statistisch signifikant ist, werden die wesentlichen sekundären Endpunkte (d. h. CR- oder bessere Rate, PFS und dauerhafte MRD-Negativitätsrate) sequenziell getestet, jeweils mit einem gesamten zweiseitigen Alpha von 0,05, unter Verwendung eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hierarchischen Testansatzes, wie von Tang und Geller vorgeschlagen, der die familiäre Typ-I-Fehlerquote stark kontrolliert. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit bei den primären MRD-Daten wird die PFS- und die dauerhafte MRD-Negativitätsdaten vorzeitig sein; der hierarchische Test kann damit beginnend bei der vorläufigen PFS-Datenauswertung (98 Ereignisse aufgetreten) durchgeführt werden. Die endgültige PFS-Analyse (162 Ereignisse aufgetreten) wird übersprungen, wenn das vorläufige PFS-Ergebnis die vordefinierte Stoppgrenze überschreitet. Das Signifikanzniveau bei jeder Datenauswertung wird durch die spezifische Alpha-Ausgabenfunktion für die Endpunkte bestimmt: Bei der CR- oder besseren Rate wird erwartet, dass der Informationsanteil bei der primären MRD-Auswertung 80% beträgt. Die Alpha-Ausgabenfunktion von O'Brien-Fleming, wie sie durch die Lan-DeMets-Methode implementiert ist, wird für die Alpha-Ausgabe verwendet: 0,0244 (zweiseitig) bei der primären MRD-Auswertung und 0,0428 (zweiseitig) bei der vorläufigen PFS-Auswertung. Für PFS ist das genaue Signifikanzniveau bei der vorläufigen Analyse und der endgültigen PFS-Analyse durch die beobachtete Anzahl an Ereignissen gemäß der Alpha-Ausgabenfunktion von O'Brien-Fleming zu bestimmen. Wenn bei der vorläufigen Analyse 98 PFS-Ereignisse beobachtet werden, wird das auszugebende Alpha 0,0076 (zweiseitig) für die vorläufige Analyse und 0,0476 (zweiseitig) für die endgültige PFS-Analyse sein (162 PFS-Ereignisse treten auf). Um eine angemessene Aussagefähigkeit für PFS sicherzustellen, kann ein adaptiver Ansatz verwendet werden, um den Zeitpunkt der endgültigen PFS-Analyse zu bestimmen. Wenn das beobachtete HR für PFS bei der vorläufigen Analyse (d. h. 60% der Ereignisse) höher als erwartet ist (z. B. 0,7 oder höher), kann die endgültige PFS-Analyse bis etwa 205 beobachtete Ereignisse verzögert werden. Um die gesamte Typ-I-Fehlerquote zu kontrollieren, wird der inverse Normaltest mit denselben festen Gewichten (d. h. Informationsanteilen der vorläufigen und endgültigen Analysen), wie ursprünglich geplant, verwendet, um die log-rank Statistiken vor und nach der vorläufigen Analyse zu kombinieren. Für die dauerhafte MRD-Negativitätsrate wird erwartet, dass der Informationsanteil bei der vorläufigen PFS-Auswertung 80% beträgt. Die Alpha-Ausgabenfunktion von O'Brien-Fleming, wie sie durch die Lan-DeMets-Methode implementiert ist, wird für die Alpha-Ausgabe verwendet: 0,0244 (zweiseitig) bei der vorläufigen PFS-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Auswertung und 0,0428 (zweiseitig) bei der endgültigen PFS-Auswertung. Wenn die Nullhypothese für einen dieser Endpunkte in der vorläufigen Analyse nicht verworfen werden kann, werden alle nachfolgenden oben genannten Endpunkte bis zum nächsten Analysezeitpunkt (z. B. endgültige PFS-Analyse) nicht getestet, sofern anwendbar. Wenn die Nullhypothese für einen Endpunkt in einer vorläufigen Analyse verworfen wird, bleibt sie verworfen und wird zu keinem späteren Zeitpunkt erneut getestet, sofern vorhanden. Primärer Endpunkt: MRD Negativitätsrate Für diese Studie wird ein Grenzwert von 10^{-5} für die primäre MRD-Negativitätsanalyse verwendet. Andere Grenzwerte (10^{-4} und 10^{-6}) können ebenfalls untersucht werden. Die MRD-Negativität zum Zeitpunkt oder nach dem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Wechsel zu einer nachfolgenden anti-myelomatösen Therapie ohne bestätigten Fortschritt der Erkrankung während der Studienbehandlung wird in der Analyse nicht als MRD-negativ betrachtet. Die Gesamt-MRD-Negativitätsrate wird für jede Behandlungsgruppe basierend auf der ITT-Analysegruppe berechnet. Das entsprechende 95%ige exakte Konfidenzintervall wird bereitgestellt. Gründe für fehlenden oder nicht bewertbaren MRD-Status werden nach Behandlungsgruppe tabellarisch aufgelistet. Der stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test des Odds Ratios sowie sein 95%iges Konfidenzintervall und der p-Wert aus dem Fisher-exakten Test werden verwendet, um zu testen, ob die MRD-Negativitätsrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen gleich ist. Die in der Analyse verwendeten Stratifikationsfaktoren umfassen die ISS-Stadien (I, II, III) und das Alter/Transplantationseignung (<70 Jahre nicht geeignet, <70 Jahre und Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Die folgenden ergänzenden Analysen können in ähnlicher Weise wie oben beschrieben durchgeführt werden: • Gesamt-MRD-Negativitätsrate basierend auf der "modifizierten ITT"-Analysegruppe (wenn ≥10% der Probanden die Studienbehandlung/Studie abgebrochen haben oder aufgrund von COVID-19 verstorben sind). • Gesamt-MRD-Negativitätsrate basierend nur auf den CR- oder besseren Probanden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die folgende explorative Analyse kann durchgeführt werden: • Explorative Analysen, die die MRD-Negativität mit langfristigen klinischen Endpunkten (z. B. PFS) korrelieren • Gesamt-MRD-Negativität basierend auf der MRD-bewertbaren Analysegruppe (wenn $\geq 10\%$ unterschiedlich von den CR- oder besseren Probanden). Sekundäre Endpunkte: Ansprechrate CR oder besser (ITT-Population) CR- oder bessere Antworten nach dem Wechsel zu einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie werden in der Analyse nicht als CRs gezählt. Die auf dem computergestützten Algorithmus basierende Ansprechrate CR oder besser und das entsprechende exakte 2-seitige 95%-KI aus der Clopper-Person-Methode wird für jede Behandlungsgruppe auf der Grundlage der ITTPopulation berechnet. Ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen erfolgt mit Hilfe des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Als Maß für den Behandlungseffekt wird das Mantel-Haenszel-Odds-Ratio (Arm B vs. Arm A) mit seinem beidseitigen 95%-KI und p-Wert angegeben. Die in der Analyse verwendeten Stratifikationsfaktoren umfassen die ISS-Stadien (I, II, III) und das Alter/Transplantationseignung (<70 Jahre nicht geeignet, <70 Jahre und Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre). PFS (basierend auf der ITT-Population): Für das PFS besteht die primäre Analyse zum Vergleich der PFS-Verteilung zwischen den beiden Behandlungsgruppen aus einem stratifizierten Log-rank-Test. Es wird der p-Wert aus einem stratifizierten Log-rank-Test berichtet. Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Verteilung des Gesamt-PFS für jede Behandlung abzuschätzen. Zur Ermittlung des Behandlungseffekts wird das Hazard Ratio (Arm B vs. Arm A) und dessen zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit der Behandlung als einziger erklärenden Variable berechnet. Zu den Stratifizierungsfaktoren, die in den Analysen verwendet werden, gehören das ISS-Staging (I, II, III) und das Alter/Transplantationseignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre and Ablehnung der Transplantation, ≥ 70 Jahre).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das mediane PFS und dessen 95% KI wird zur Verfügung gestellt. Die Kaplan-Meier-PFS-Kurve wird für jeden Behandlungsarm dargestellt. Die Annahme der proportionalen Hazard-Risiken (PH) der PFS-Analyse wird grafisch (Log-Log-Diagramm von S(t)) und/oder numerisch (z. B. Goodness-of-Fit-Test durch Schoenfeld-Restwerte) geprüft. Wenn die PH-Annahme nicht erfüllt ist, können zusätzliche Analysen durchgeführt werden, um das Problem anzugehen, wie z. B. die Analyse der inversen Wahrscheinlichkeit der Zensurierung (IPCW), um Störfaktoren (z. B. daratumumabhaltige Folgetherapie) zu berücksichtigen, da eine Nicht PH durch mögliche Änderungen in der Behandlung (oder Kreuzung) verursacht werden kann. Zusätzlich können folgende Sensitivitäts- oder Ergänzungsanalysen in ähnlicher Weise wie oben beschrieben durchgeführt werden: <u>Sensitivität</u> • Unstratifizierte Analyse des PFS • Das Fortschreiten der Krankheit basiert auf der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß den IMWG-Antwortkriterien <u>Ergänzung</u> • Keine Zensur der Ereignisse nach Beginn der nachfolgenden Anti-Myelom-Therapien • Zensur von Tod aufgrund von COVID-19 • Zensur der Probanden, die aufgrund von COVID-19 dauerhaft die Behandlung/Studie abgebrochen haben, (Zensur am letzten Krankheitsbewertung vor dem Abbruch der Behandlung/Studie). Anhaltende MRD-Negativitätsrate Die anhaltende MRD-Negativitätsrate wird definiert als der Anteil der Probanden, die eine vollständige Remission (CR) oder eine bessere Reaktion erreicht haben und bei zwei Knochenmarkbiopsien/-aspirationen, die mindestens ein Jahr auseinanderliegen, den MRD-negativen Status (bei 10^{-5}) erreicht haben (und die beiden Untersuchungen sollten vor einer progressiven Erkrankung (PD), einer anschließenden Anti-Myelom-Therapie oder beidem durchgeführt werden), ohne dass zwischen den beiden Untersuchungen eine Untersuchung zu einem MRD-positiven Status zeigt. Die nachhaltige MRD-Negativitätsrate wird für jede Behandlungsgruppe basierend auf der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ITT-Analysestichprobe berechnet. Das entsprechende 95%-exakte Konfidenzintervall wird ebenfalls bereitgestellt. Es wird die Chi-Quadrat-Schätzung des gemeinsamen Chancenverhältnisses mit einem 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert aus dem exakten Test von Fisher zur Behandlung von Unterschieden dargestellt. Andere Wirksamkeitsendpunkte umfassen die MRD-Negativitätsrate nach einem Jahr und zu anderen Zeitpunkten (d. h. 18, 24, 30 oder 36 Monate), das Gesamtüberleben (OS), die ORR, die VGPR- oder besseren Rate, das PFS2, die Zeit bis zum Ansprechen (TTR), die Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Myelom-Behandlung und die Dauer des Ansprechens (DOR).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert: • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Alter: <70 Jahre vs. ≥70 Jahre • Region: Europa vs. Nord-Amerika vs. andere • Körpergewicht: ≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg, >85 kg • ECOG-PS: ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1 • ISS-Stadium: Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko vs. Standardrisiko vs. unbestimmt Für die Verträglichkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert: • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Alter: <65 Jahre vs. 65 bis <70 Jahre vs. ≥70 Jahre • Region: Europa vs. Nord-Amerika vs. andere • Nierenfunktion (CrCl): <30 ml/min/1,73m² vs. 30 bis <60 ml/min/1,73m² vs. 60 bis <90 ml/min/1,73m² vs. ≥90 ml/min/1,73m² Basierend auf den geschätzten Werten der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) (ml/min/1,73m²) für die modifizierte Diät bei Nierenerkrankungen (MDRD)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	2. Datenschnitt (07.05.2024) a) randomisiert wurden: D-VRd: n=197 VRd: n=198 b) Induktion erhalten: D-VRd: n=197 VRd: n=195

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VRd: n=197 VRd: n=198
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2. Datenschnitt (07.05.2024) a) randomisiert wurden: D-VRd: n=197 VRd: n=198 b) nicht behandelt wurden: D-VRd: n=0 VRd: n=3 c) mindestens eine Studienmedikation erhalten haben: D-VRd: n=197 VRd: n=195 d) Abbruch der Behandlung: Abbruch der Behandlung Gesamt D-VRd: n=95 VRd: n=128 Angabe nach Grund des Abbruchs: Krankheitsprogression: D-VRd: n=27 VRd: n=51 Tod: D-VRd: n=34 VRd: n=24 Unerwünschtes Ereignis: D-VRd: n=16 VRd: n=32 Keine weitere Behandlung gewünscht: D-VRd: n=15 VRd: n=8 Arztentscheidung: D-VRd: n=3 VRd: n=12 e) Abbruch der Studie: Abbruch der Studie Gesamt D-VRd: n= 62 VRd: n=69 Angabe nach Grund des Abbruchs: Tod: D-VRd: n=50 VRd: n=54

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rücknahme Einverständniserklärung: D-VRd: n=11 VRd: n=13 Lost-to-Followup: D-VRd: n=1 VRd: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 15.11.2018: Screening des ersten Studienteilnehmers 07.05.2024 (2. Datenschnitt) Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt: Gesamtüberleben: D-VRd-Arm: 58,71 Monate VRd-Arm: 58,78 Monate Gesamt: 58,71 Monate PFS D-VRd-Arm: 58,09 Monate VRd-Arm: 58,09 Monate Gesamt: 58,09 Monate EQ-5D VAS: D-VRd-Arm: 54,41 Monate VRd-Arm: 53,32 Monate Gesamt: 54,13 Monate EORTC QLQ-C30: D-VRd-Arm: 54,14 Monate VRd-Arm: 41,20 Monate Gesamt: 49,02 Monate EORTC QLQ-MY20: D-VRd-Arm: 53,42 Monate VRd-Arm: 41,20 Monate Gesamt: 48,28 Monate Verträglichkeitsendpunkte: D-VRd-Arm: 57,23 Monate VRd-Arm: 35,29 Monate Gesamt: 49,84 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D: Daratumumab; dl: Deziliter; d. h.: das heißt; DVRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: electronic case report form; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ 5D 5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte colony-stimulating factor); Hb: Hämoglobin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HR: Hazard Ratio; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute; mg: Milligramm; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; n. a.: nicht angegeben; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); p. o.: per os; QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); rHuPH20: Rekombinante humane Hyaluronidase PH20 (recombinant human hyaluronidase PH20); s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; z. B.: zum Beispiel.	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

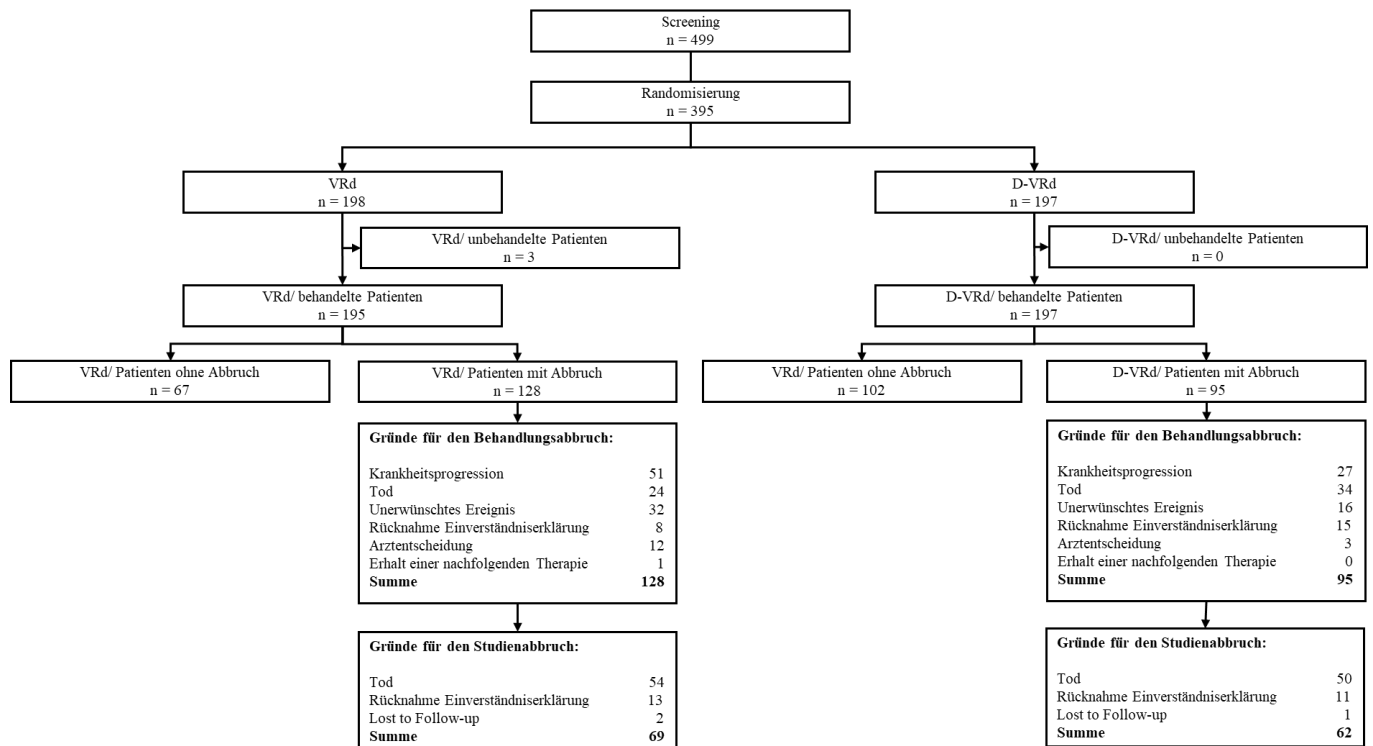


Abbildung 4-184 (Anhang): Flowchart zur Studie CEPHEUS (2. Datenschnitt: 07.05.2024, ITT-Population)

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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studie: CEPHEUS (54767414MMY3019)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CEPHEUS

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414MMY3019 Amendment 6 (56)	A
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3019 Amendment 2 (58)	B
Studienbericht 54767414MMY3019 (Datenschnitt Mai 2024) (3)	C
Clinicaltrials.gov NCT03652064 (53) EU-CTR EudraCT 2018-001545-13 (54) CTIS EUCT-2023-507312-13-00 (55)	D
Usmani et al. 2025 (51)	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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie CEPHEUS wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaborergebnissen für β 2-Mikroglobulin and Albumin) und Alter bei Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, $\geq$ 70 Jahre).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie CEPHEUS wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaborergebnissen für β 2-Mikroglobulin and Albumin) und Alter bei Transplantation (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, $\geq$ 70 Jahre).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie CEPHEUS nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden Federal Drug Administration (FDA) und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Dementsprechend werden dazu auch verschiedene *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* dokumentiert. Dieses sind sARR und IRR assoziiert mit Daratumumab sowie ISR assoziiert mit Daratumumab. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine

Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvermeidbaren Risiko aussetzen.

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

Zusätzlich wird ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss von mindestens einem Zyklus oder dem Abbruch der Behandlung, danach alle 6 Monate. Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären Analyse der MRD-Negativitätsrate prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei der geplanten Interimsanalyse des PFS überprüfen. Nach jeder dieser Überprüfungen werden Empfehlungen vom IDMC hinsichtlich der Fortsetzung der Studie gegeben. Die Details hierzu werden in einer separaten IDMC-Satzung bereitgestellt.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie CEPHEUS ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

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 CEPHEUS nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden Federal Drug Administration (FDA) und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Dementsprechend werden dazu auch verschiedene *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* dokumentiert. Dieses sind sARR und IRR assoziiert mit Daratumumab sowie ISR assoziiert mit Daratumumab. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvermeidbaren Risiko aussetzen.

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

Zusätzlich wird ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa

100 Studienteilnehmern zum Abschluss von mindestens einem Zyklus oder dem Abbruch der Behandlung, danach alle 6 Monate. Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären Analyse der MRD-Negativitätsrate prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei der geplanten Interimsanalyse des PFS überprüfen. Nach jeder dieser Überprüfungen werden Empfehlungen vom IDMC hinsichtlich der Fortsetzung der Studie gegeben. Die Details hierzu werden in einer separaten IDMC-Satzung bereitgestellt.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie CEPHEUS ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

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 CEPHEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie CEPHEUS transparent und nachvollziehbar dargestellt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie CEPHEUS nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden Federal Drug Administration (FDA) und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Dementsprechend werden dazu auch verschiedene *Unerwünschte Ereignisse* von

besonderem Interesse dokumentiert. Dieses sind *sARR* und *IRR* assoziiert mit Daratumumab sowie *ISR* assoziiert mit Daratumumab. Auch kann auf diese Weise die Gruppenzugehörigkeit für alle in der Studie involvierten Personen trotz Verblindung nicht aufrechterhalten werden. Darüber hinaus ist aufgrund der potenziellen Infusionsreaktionen und lokalen Reaktionen an der Einstichstelle das offene Studiendesign aus medizinischer Sicht die einzige vertretbare Option. Bei der subkutanen Gabe von Daratumumab würde eine Placebo-Injektion mit einem Volumen von 15 ml sowie die Gabe der obligatorischen Prämedikation Studienteilnehmer einem unvermeidbaren Risiko aussetzen.

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

Zusätzlich wird ein unabhängiges Datenüberwachungsausschuss (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss von mindestens einem Zyklus oder dem Abbruch der Behandlung, danach alle 6 Monate. Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären Analyse der MRD-Negativitätsrate prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei der geplanten Interimsanalyse des PFS überprüfen. Nach jeder dieser Überprüfungen werden Empfehlungen vom IDMC hinsichtlich der Fortsetzung der Studie gegeben. Die Details hierzu werden in einer separaten IDMC-Satzung bereitgestellt.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt für die Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie CEPHEUS 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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Gesamtüberleben - ohne COVID-19 Todesfälle**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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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 diesem Endpunkt aufgrund der Zensierung der COVID-19 Todesfälle vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Tode von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Verzerrende Aspekte können bei diesem Endpunkt aufgrund der Zensierung der COVID-19 Todesfälle vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Tode ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: MRD-Negativitätsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die zur Bestimmung des MRD-Status entnommenen Proben werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt MRD-Negativitätsrate als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die zur Bestimmung des MRD-Status entnommenen Proben werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann die MRD-Negativität als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MRD-Negativitätsrate ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Die MRD-Negativität ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Anhaltende MRD-Negativitätsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die zur Bestimmung des MRD-Status entnommenen Proben werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt MRD-Negativitätsrate 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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die zur Bestimmung des MRD-Status entnommenen Proben werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann die MRD-Negativität als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MRD-Negativitätsrate ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Die MRD-Negativität ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Zeitpunkt, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie erhält, wird von dem behandelnden Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Zeitpunkt, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie erhält, wird von dem behandelnden Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers festgelegt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Beginn, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie erhält, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist in der Studie CEPHEUS das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie als hoch anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als 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 Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt Progressionsfreies Überleben als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Progressionsfreies Überleben ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als 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 Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Ansprechrate als verblindet erhoben angesehen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Ansprechrate ist in der Studie CEPHEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Ansprechrate ist in der Studie CEPHEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als 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 Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Population mit einem Ansprechen PR oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 1,4% (144-142)/144), für den VRd-Arm 9,0% ((145-132)/145). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der Analysepopulation. Das ITT-Prinzip wird somit für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Population mit einem Ansprechen PR oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 1,4% (144-142)/144), für den VRd-Arm 9,0% ((145-132)/145). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der Analysepopulation. Das ITT-Prinzip wird somit für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen nicht 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen ist in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung des Status des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als 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 Dauer des Ansprechens wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Population mit einem partiellen Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 1,4% ((144-142)/144), für den VRd-Arm 9,0% ((145-132)/145). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5%. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Dauer des Ansprechens somit nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Population mit einem partiellen Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 1,4% ((144-142)/144), für den VRd-Arm 9,0% ((145-132)/145). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5%. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Dauer des Ansprechens somit nicht 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Dauer des Ansprechens ist in der Studie CEPHEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens ist in der Studie CEPHEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, 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. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 CEPHEUS 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 CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-48 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt EQ-5D VAS in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete 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 ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-48 ö... dargestellt.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, 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. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für die Studie CEPHEUS 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 CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt EORTC QLQ-C30 in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete 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 ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt.

Endpunkt: EORTC QLQ-MY20**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 MY20 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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 für 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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 MY20 für die Studie CEPHEUS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ MY20 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 CEPHEUS für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-65 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt EORTC QLQ MY20 in der ASZT-ungeeigneten Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ASZT-ungeeigneten Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASZT-ungeeignete Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 aus der ASZT-ungeeigneten Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie CEPHEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 2. Datenschnitt in der Tabelle 4-65 dargestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**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 Endpunkterheber sind nicht 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 Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der ASZT-ungeeigneten Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Safety-Population beträgt für die Studie CEPHEUS für den D-VRd-Arm 0,0% ((144-144)/144), für den VRd-Arm 2,1% ((145-142)/145). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5%. 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 für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein **Gesamtrate**

☒ 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. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

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 Gesamte 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.

Die medianen Beobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 Monate).

Zum 2. Datenschnitt weisen alle Studienteilnehmer Gesamt UE auf. Zudem liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Gesamt UE mit 0,13 Monaten im D-VRd-Arm bzw. mit 0,23 Monaten im VRd-Arm unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 35,00 Monate). Damit kann eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Gesamt UE als unwahrscheinlich angesehen werden.

Zum 2. Datenschnitt weisen im D-VRd-Arm 93,1% und im VRd-Arm 88,7% der Studienteilnehmer Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) mit 0,87 Monaten (D VRd-Arm) bzw. 1,48 Monaten (VRd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 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 VRd-Arm: 72,2%, VRd-Arm: 69,7%). Die mediane Zeit ist bis zum ersten Auftreten Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit 12,32 Monaten (D VRd-Arm) bzw. 8,31 Monaten (VRd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CEPHEUS für die Endpunkte Gesamt unerwünschten Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig	☒ hoch	Gesamtrate
☒ 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 CEPHEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, 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 ASZT-ungeeigneten Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ASZT-ungeeigneten Population und der ASZT-ungeeigneten Safety-Population beträgt für die Studie CEPHEUS für den D-VRd-Arm 0,0% ((144-144)/144), für den VRd-Arm 2,1% ((145-142)/145). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5%. 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 Gesamte 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.

Die medianen Beobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 Monate).

Zum 2. Datenschnitt weisen alle Studienteilnehmer Gesamt UE auf. Zudem liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Gesamt UE mit 0,13 Monaten im D-VRd-Arm bzw. mit 0,23 Monaten im VRd-Arm unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 35,00 Monate). Damit kann eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Gesamt UE als unwahrscheinlich angesehen werden.

Zum 2. Datenschnitt weisen im D-VRd-Arm 93,1% und im VRd-Arm 88,7% der Studienteilnehmer Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) mit 0,87 Monaten (D VRd-Arm) bzw. 1,48 Monaten (VRd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 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-VRd-Arm: 72,2%, VRd-Arm: 69,7%). Die mediane Zeit ist bis zum ersten Auftreten Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit 12,32 Monaten (D-VRd-Arm) bzw. 8,31 Monaten (VRd-Arm) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (2. Datenschnitt: D-VRd: 56,30 Monate, VRd: 34,96 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie CEPHEUS für die Endpunkte Gesamt unerwünschten Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten 3 Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

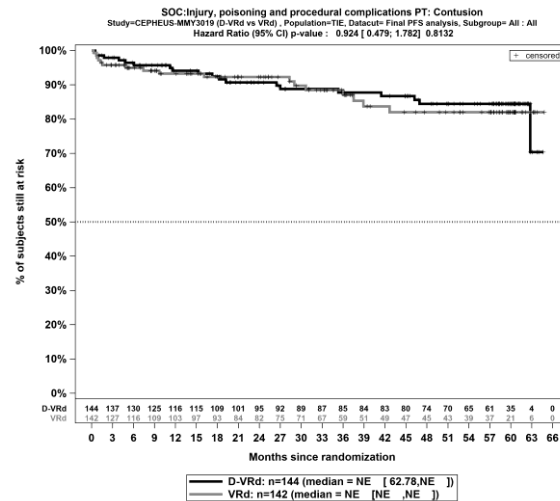
☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

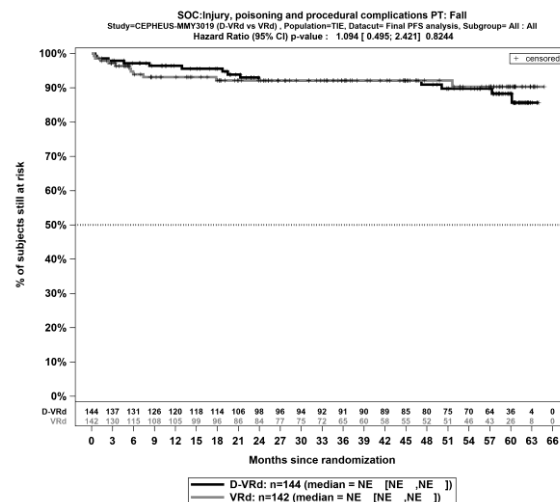
Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

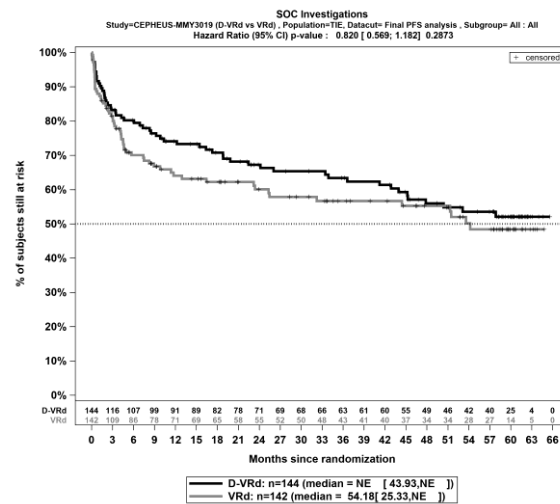
In diesem Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) für die Studie CEPHEUS für den 2. Datenschnitt dargestellt.

Gesamt UE

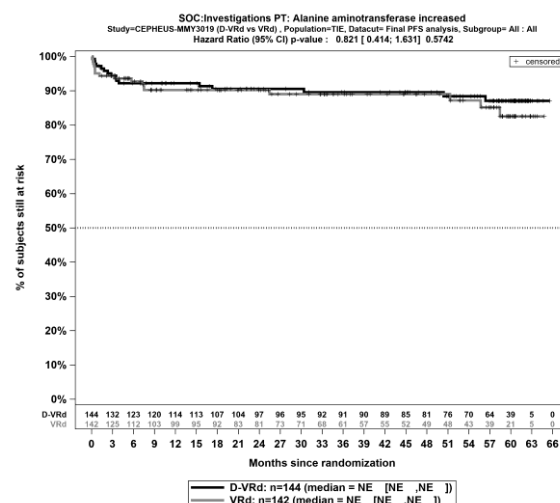
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Kontusion, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



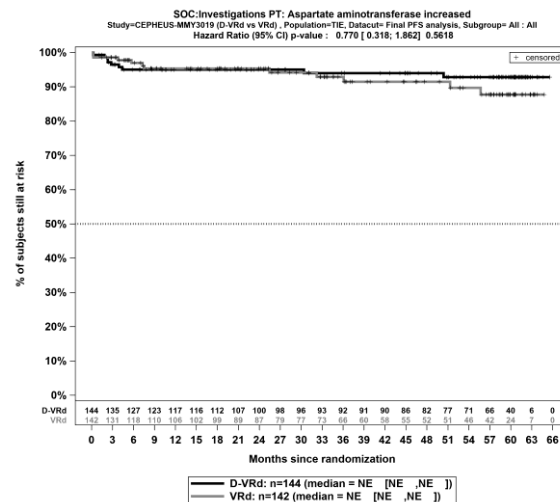
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sturz, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



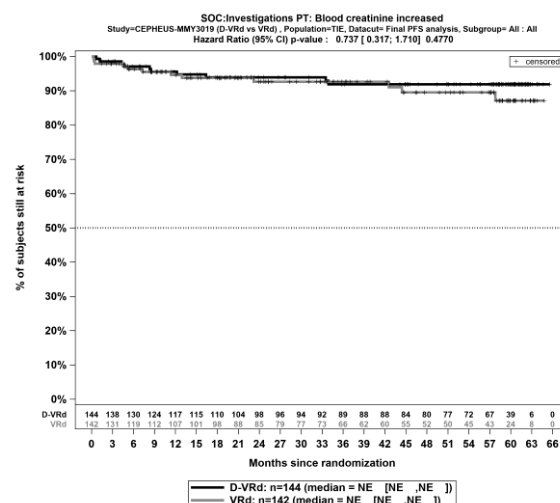
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Untersuchungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



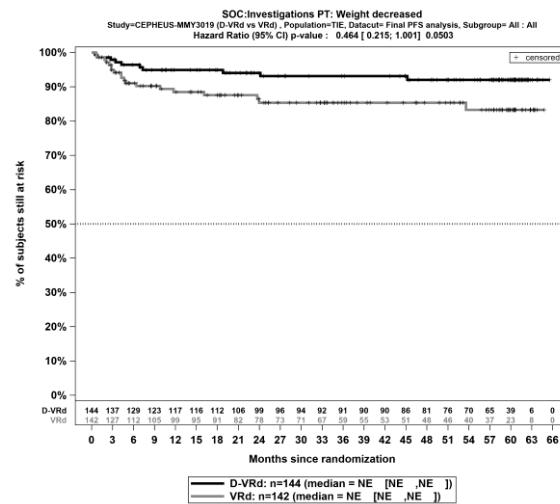
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Alaninaminotransferase erhöht, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



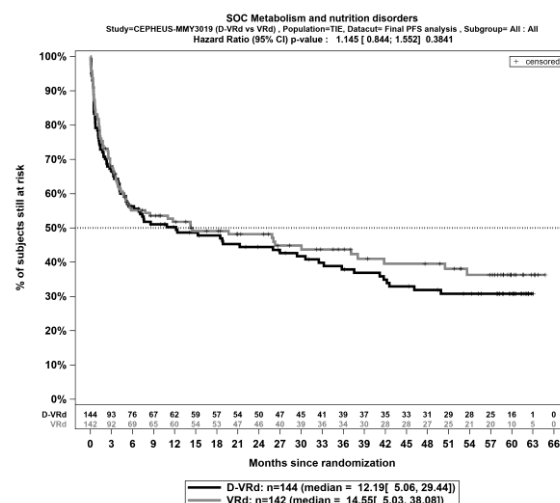
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Aspartataminotransferase erhöht, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



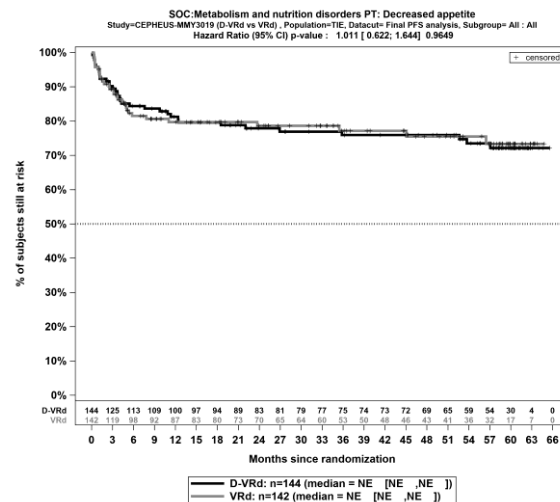
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Kreatinin im Blut erhöht, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



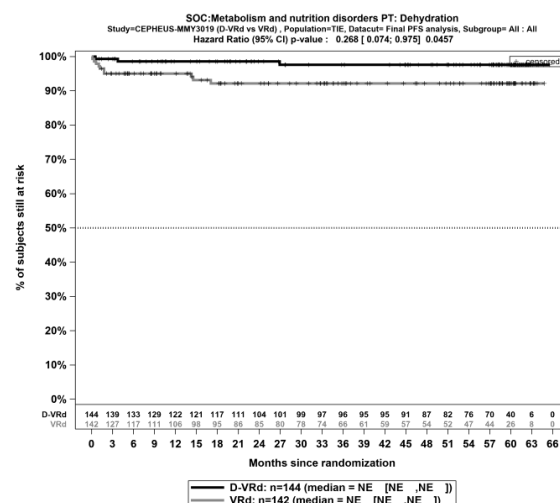
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Gewicht erniedrigt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



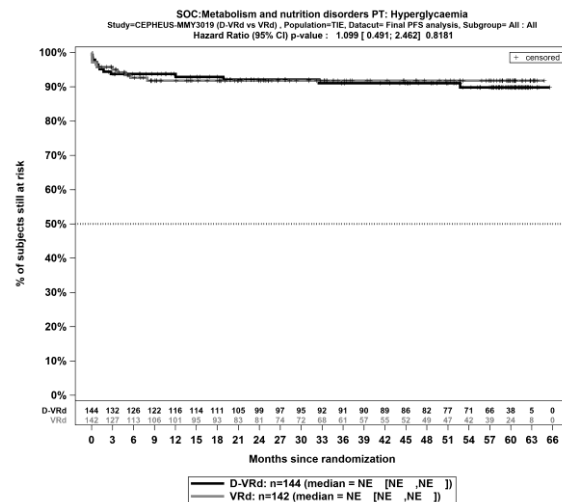
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Untersuchungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



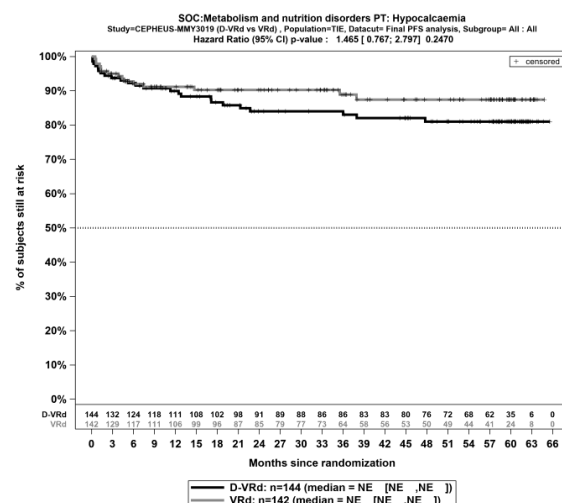
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Appetit vermindert, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



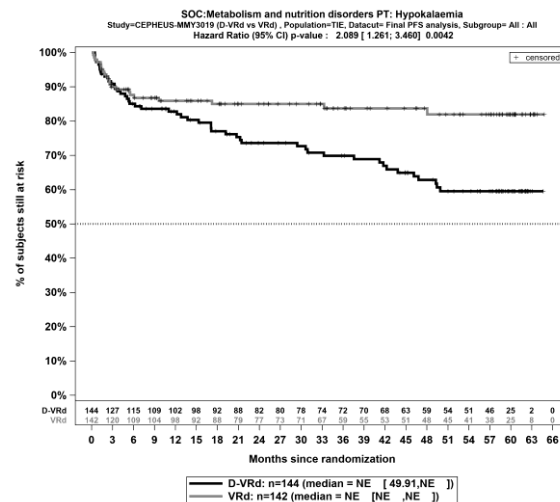
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dehydration, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



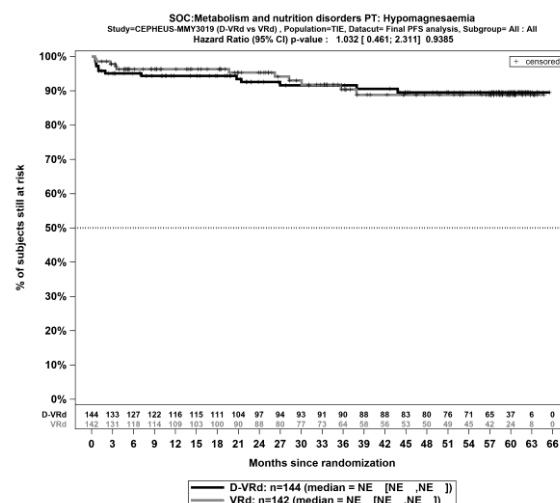
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hyperglykämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



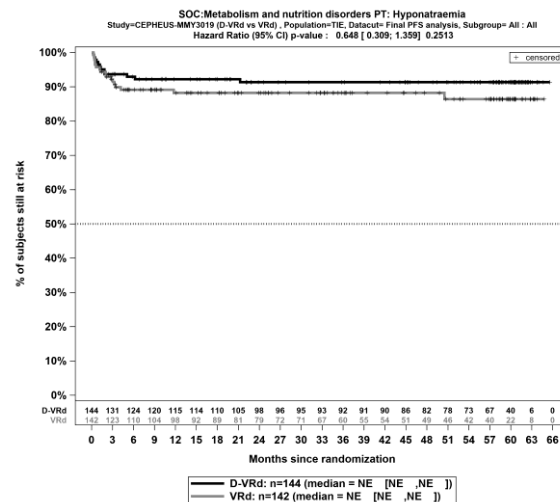
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypokalzämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



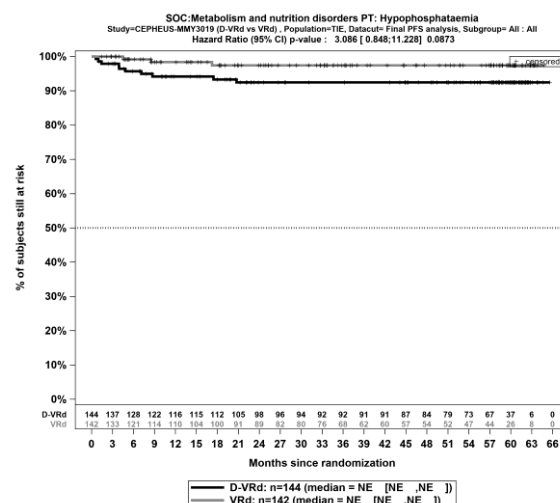
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypokaliämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



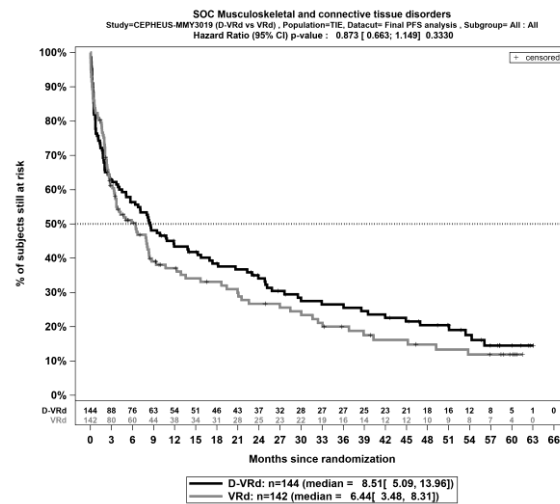
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypomagnesiämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



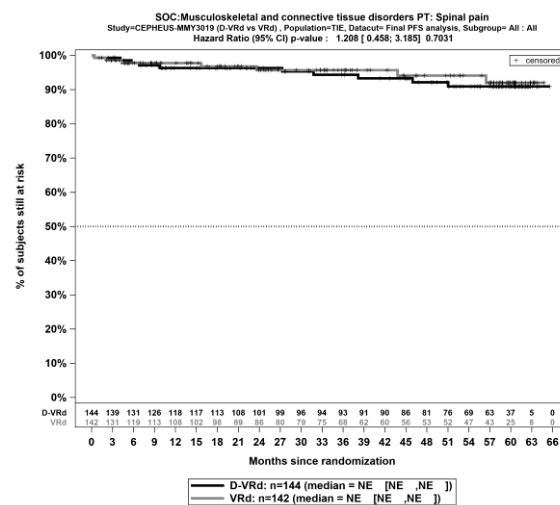
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hyponatriämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



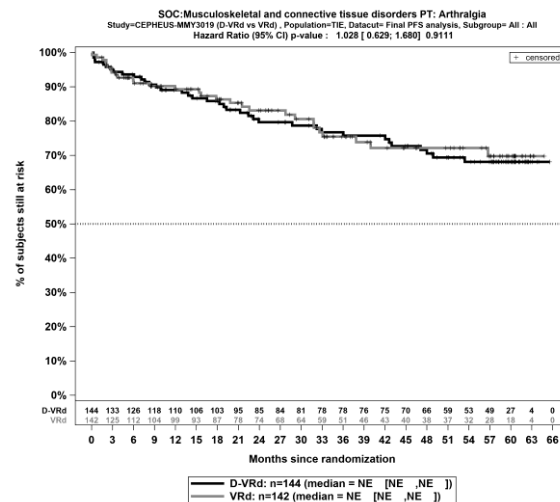
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypophosphatämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



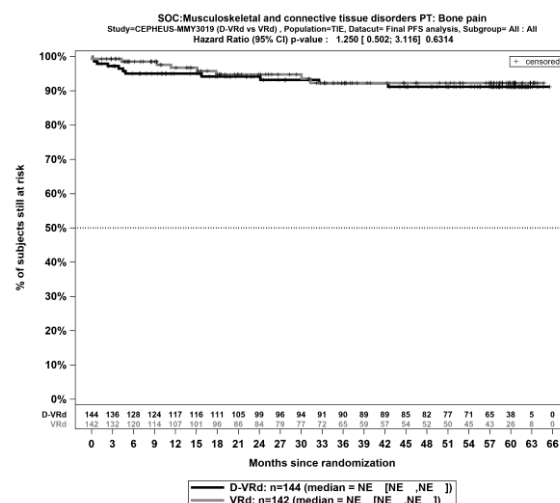
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



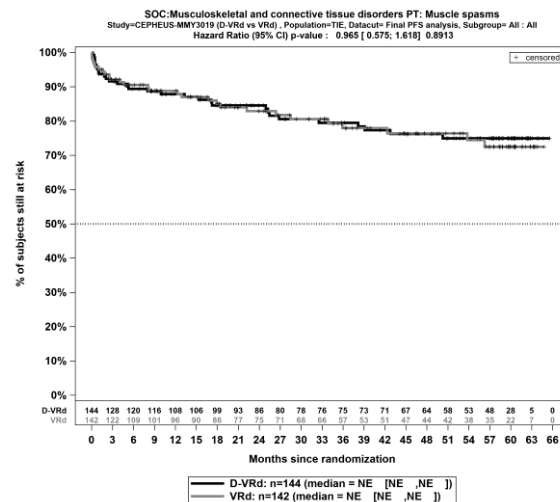
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Wirbelsäulenschmerz, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



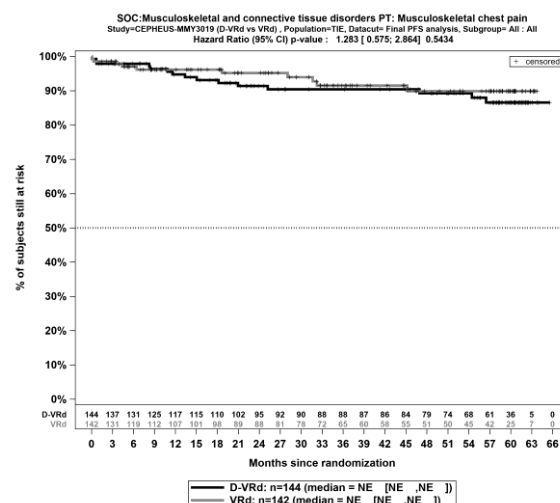
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Arthralgie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



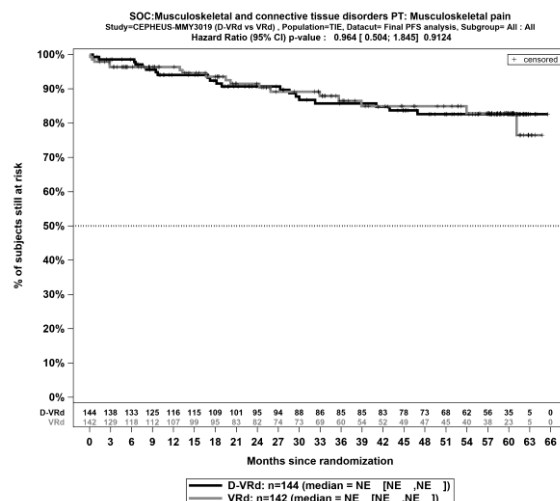
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Knochenschmerzen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



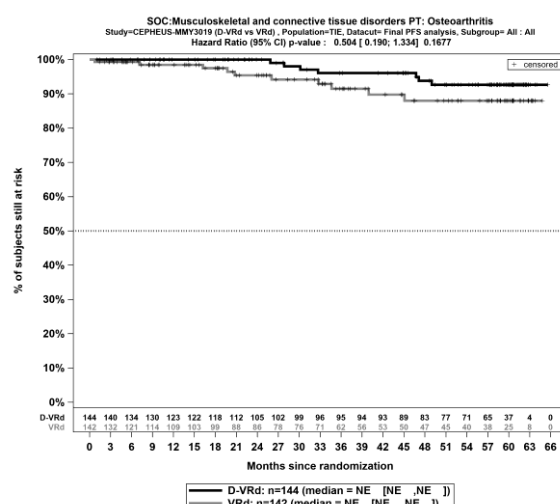
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Spasmus, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



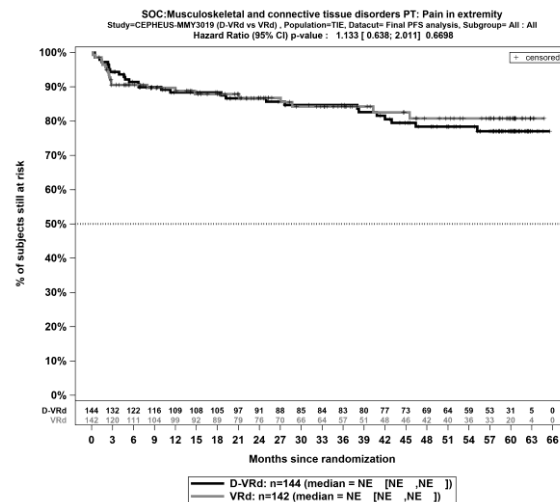
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen im Oropharynx, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



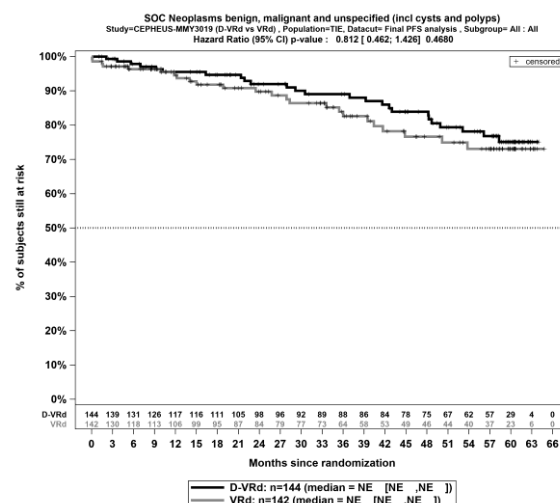
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Muskuloskelettale Schmerzen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



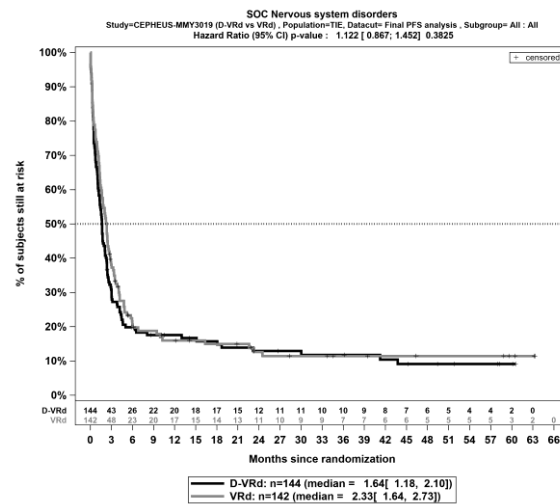
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Osteoarthritis, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



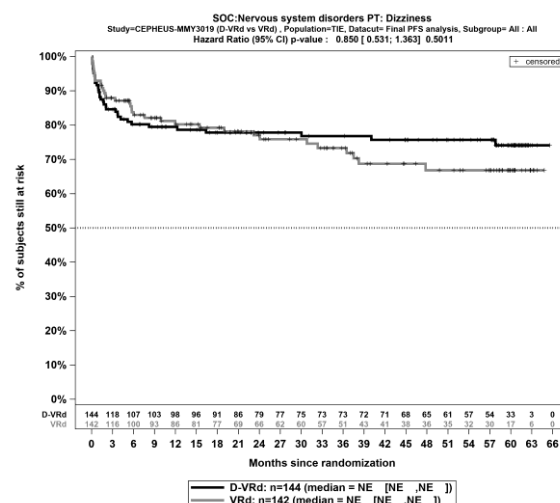
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerz in einer Extremität, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



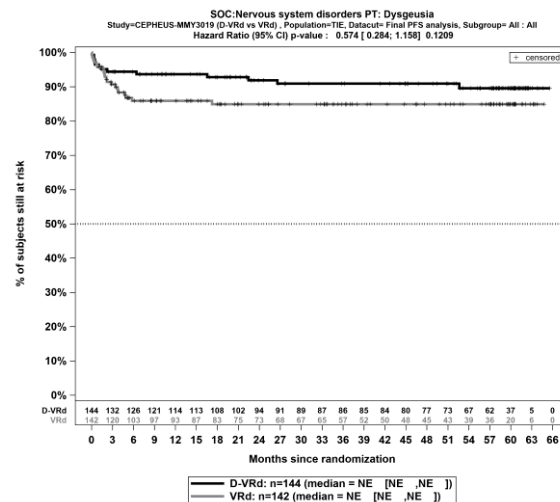
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



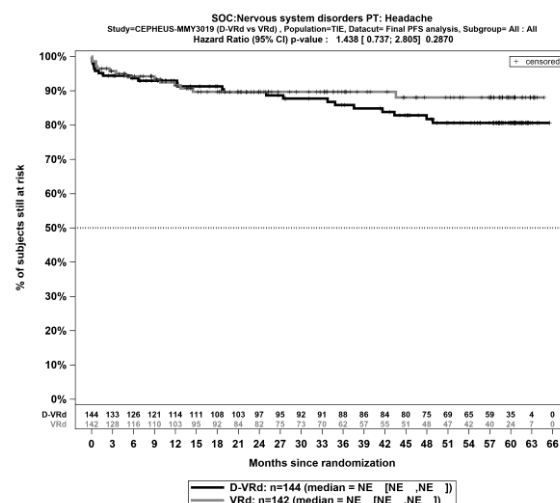
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



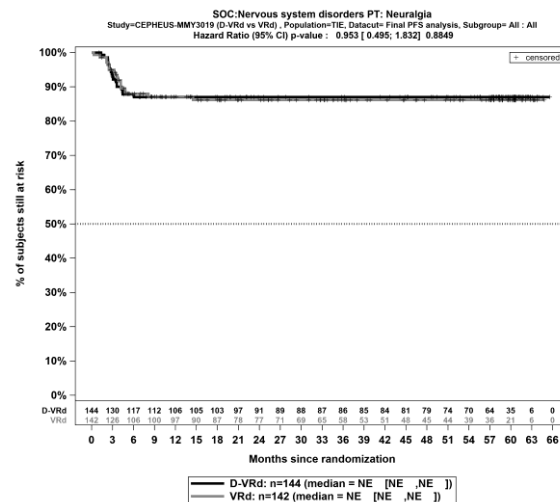
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schwindelgefühl, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



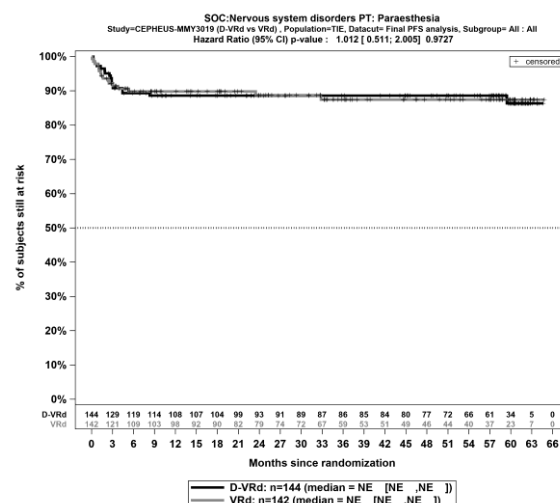
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Geschmacksstörung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



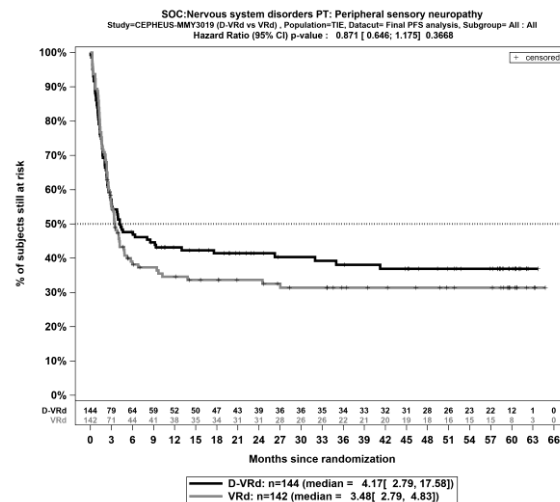
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Kopfschmerz, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



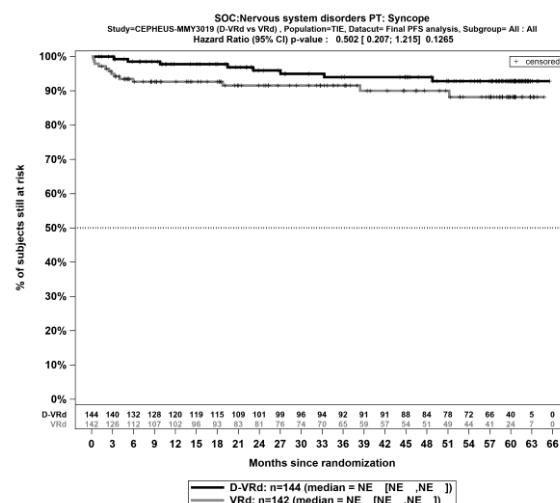
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Neuralgie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



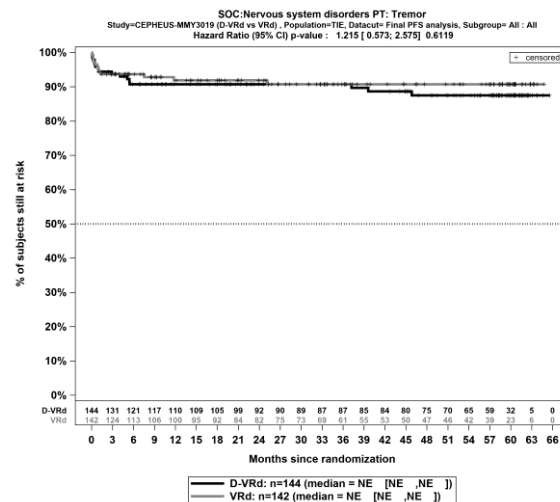
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Parästhesie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



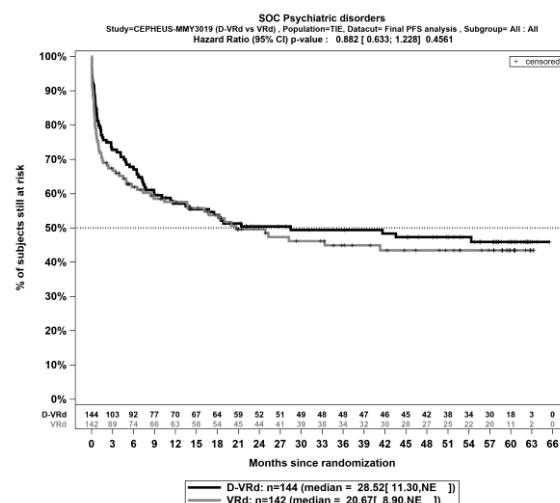
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere sensorische Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



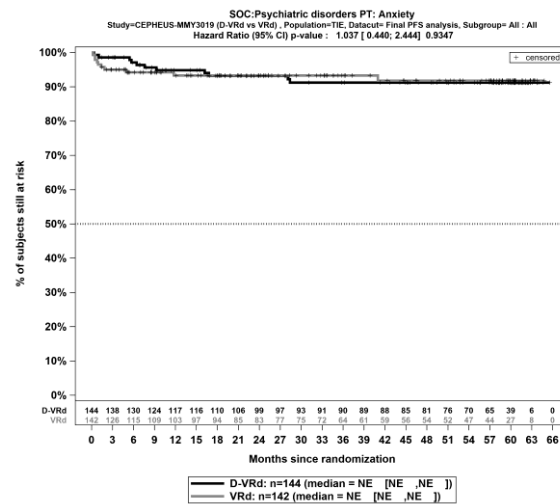
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Synkope, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



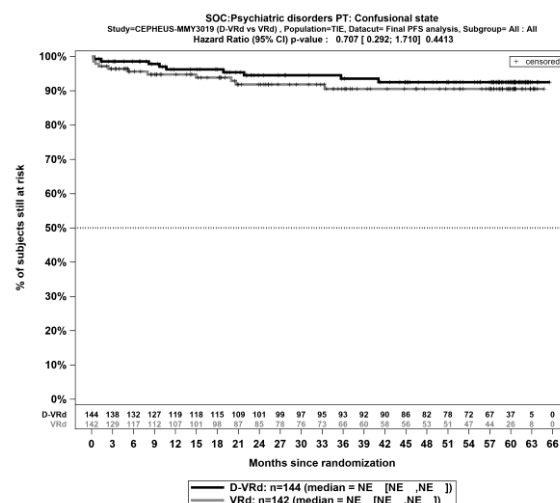
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tremor, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Psychiatrische Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

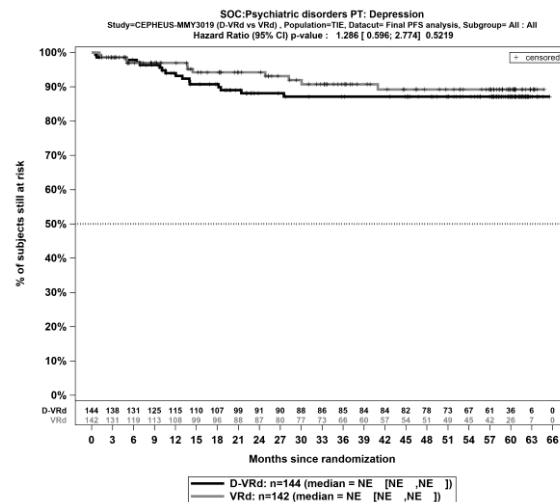


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Angst, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

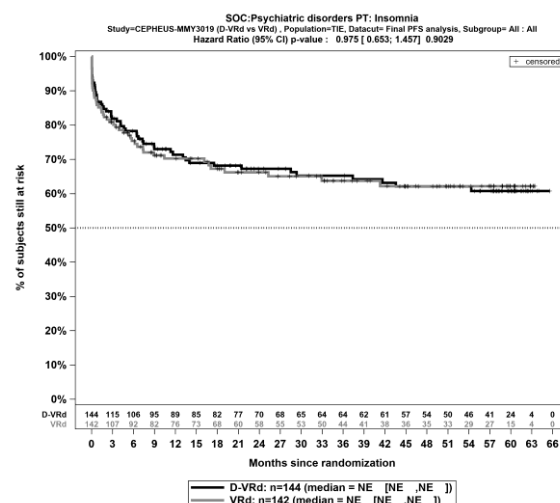


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Verwirrheitszustand, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

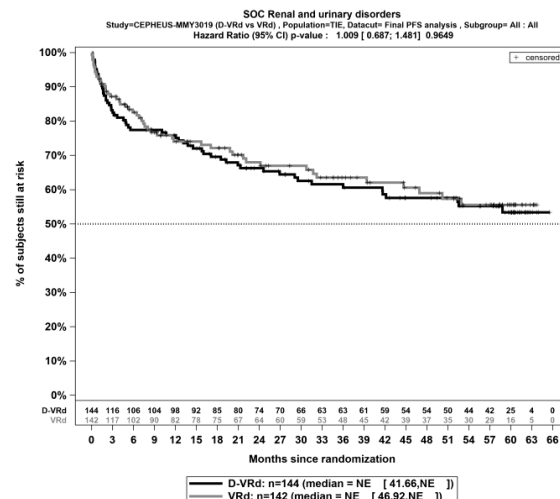
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



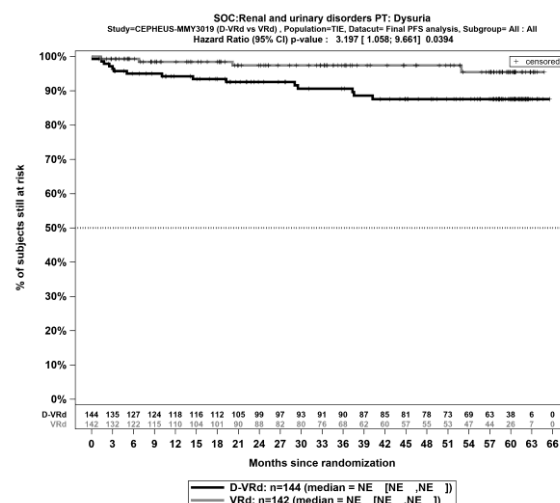
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Depression, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



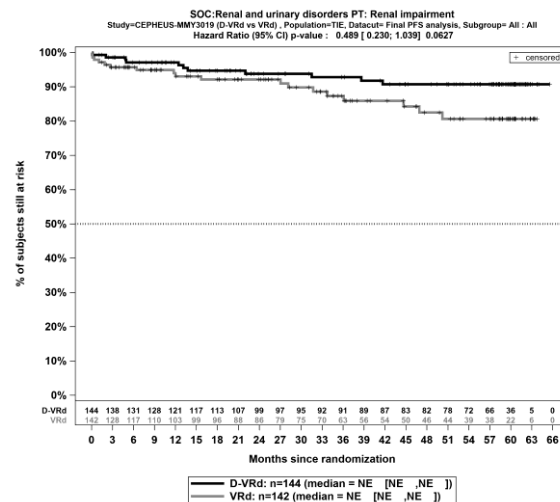
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schlaflosigkeit, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



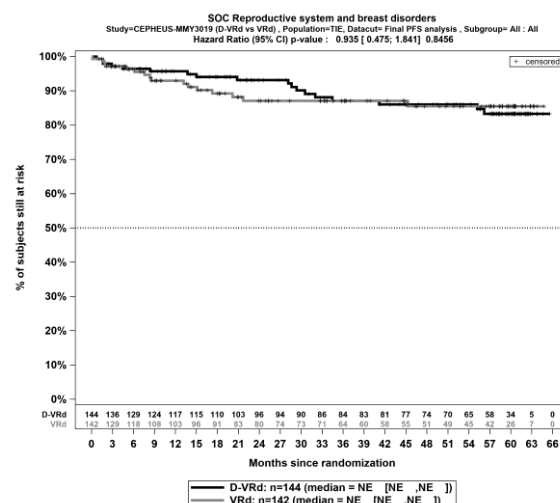
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



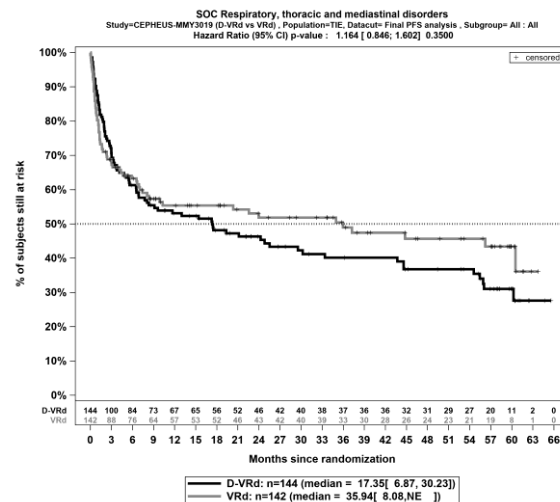
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dysurie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



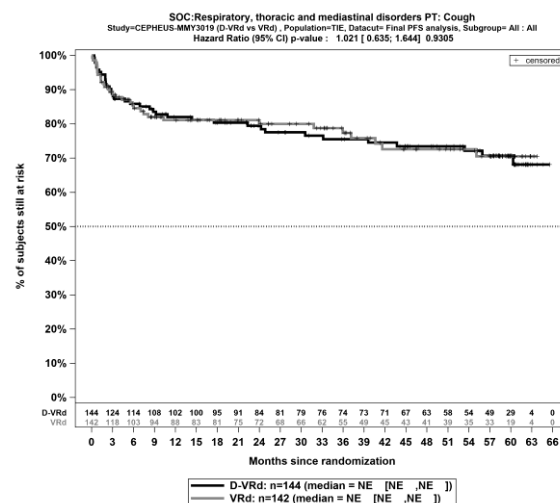
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Nierenfunktionsstörung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



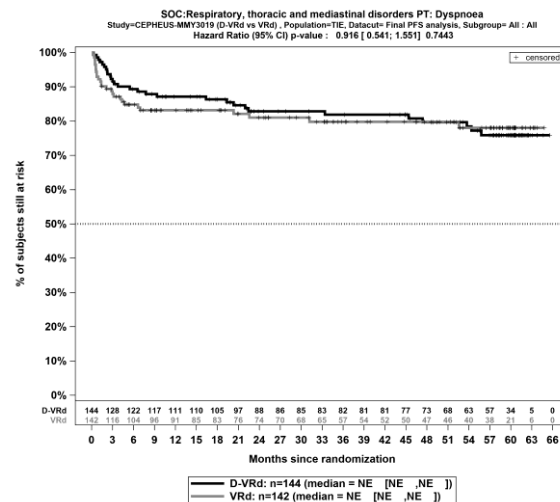
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



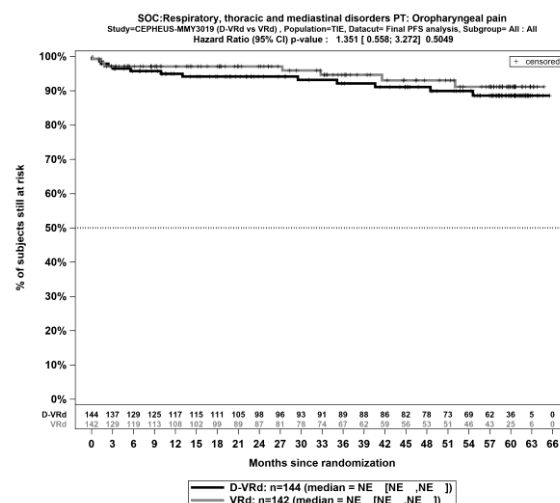
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



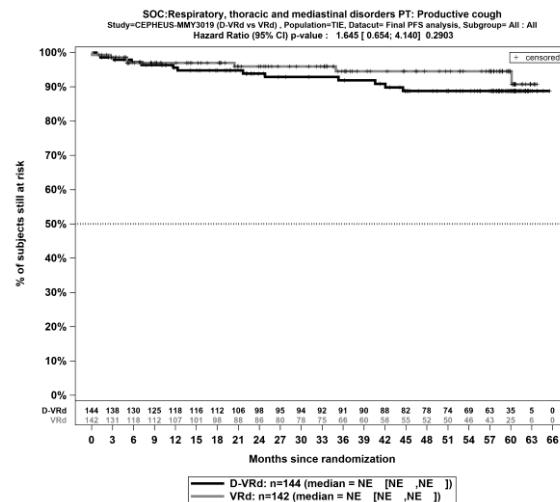
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Husten, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



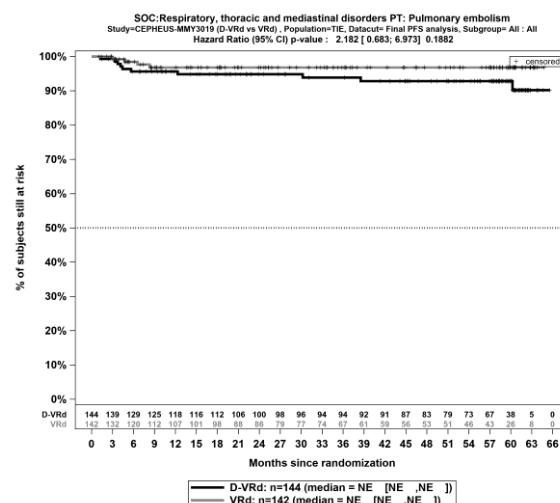
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dyspnoe, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



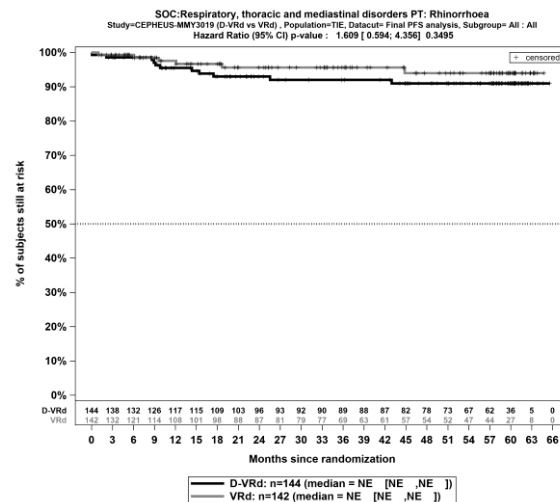
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen im Oropharynx, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



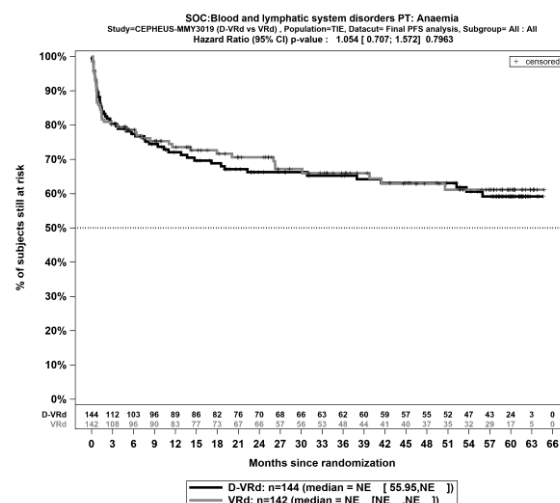
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Husten mit Auswurf, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



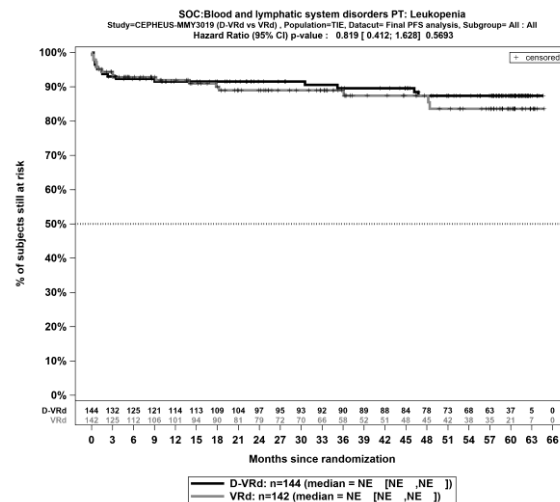
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Lungenembolie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



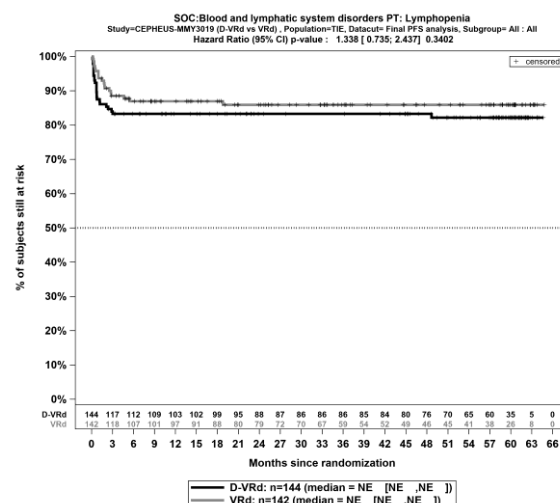
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Rhinorrhoe, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



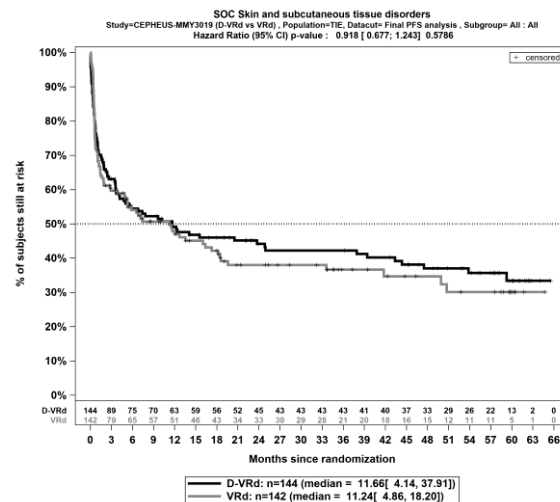
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Anämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



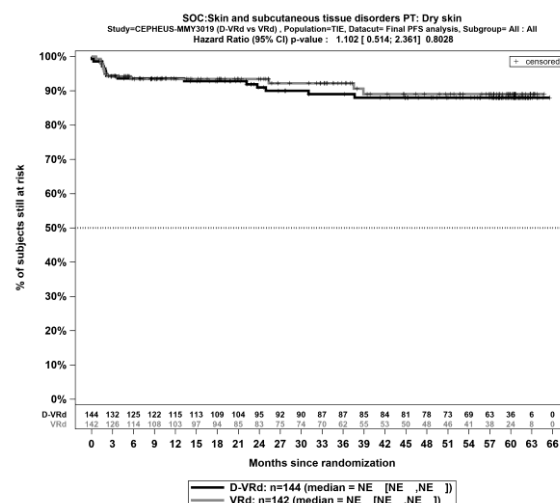
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Leukopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



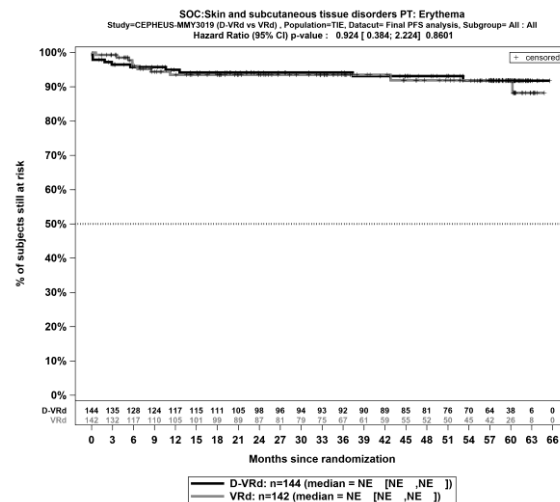
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Lymphopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



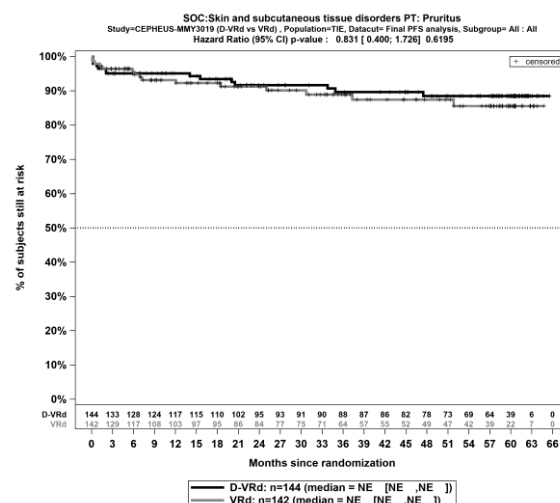
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



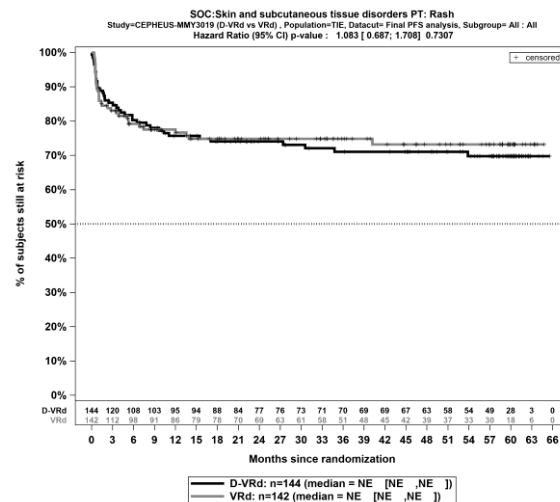
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Trockene Haut, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



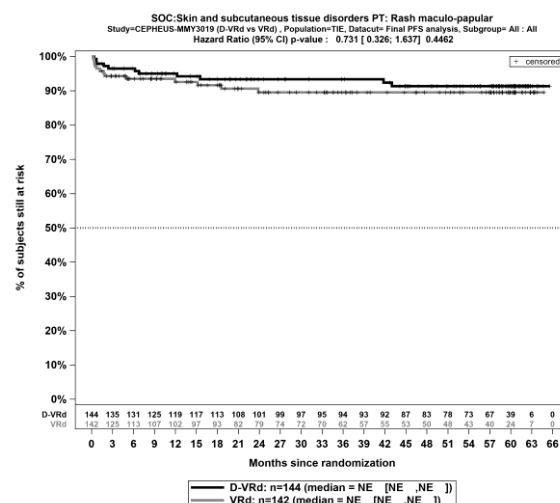
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Erythem, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



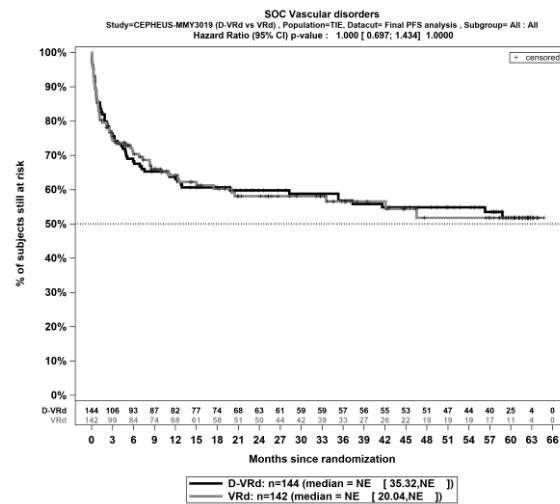
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Pruritus, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



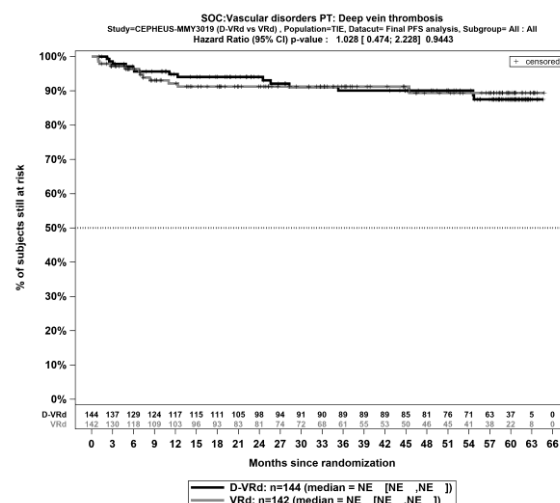
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ausschlag, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



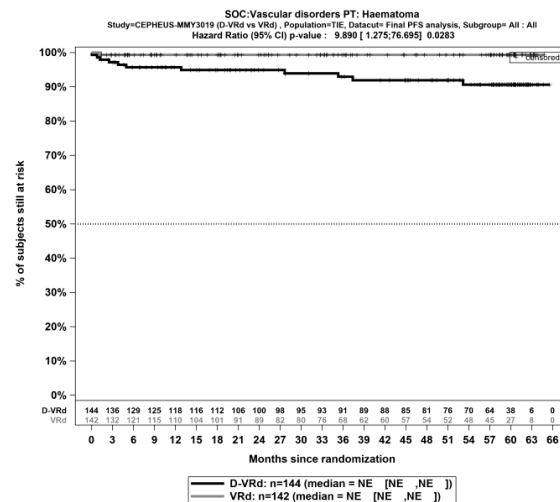
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Makulopapulöser Ausschlag, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



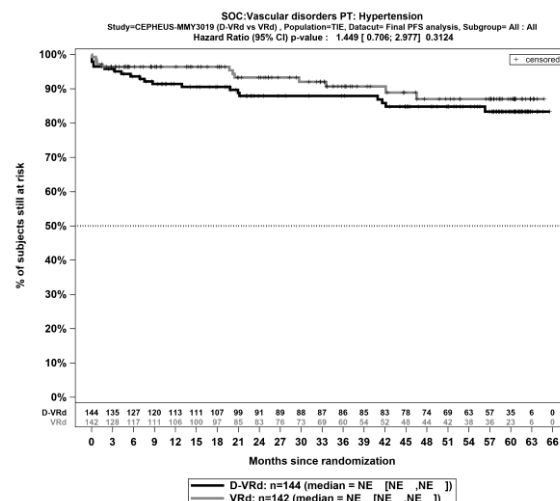
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Gefäßerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



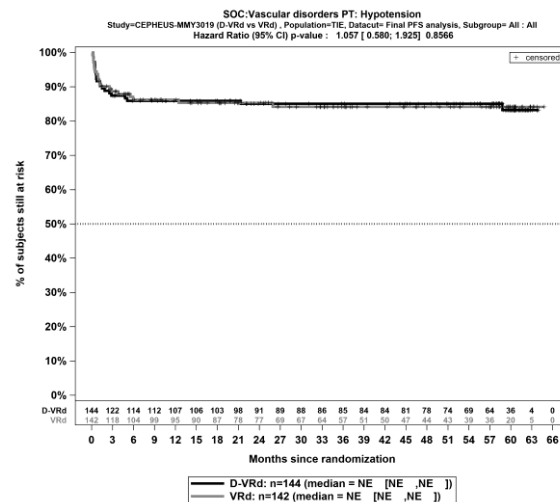
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tiefe Venenthrombose, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



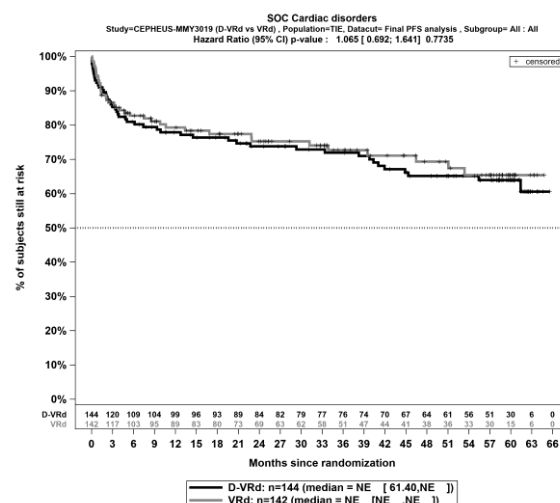
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hämatom, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



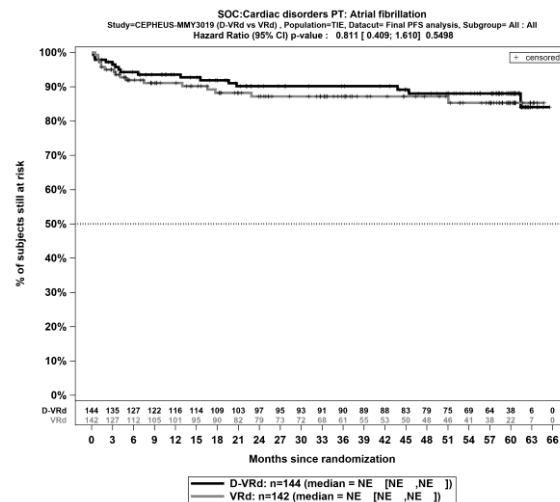
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Bluthochdruck, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



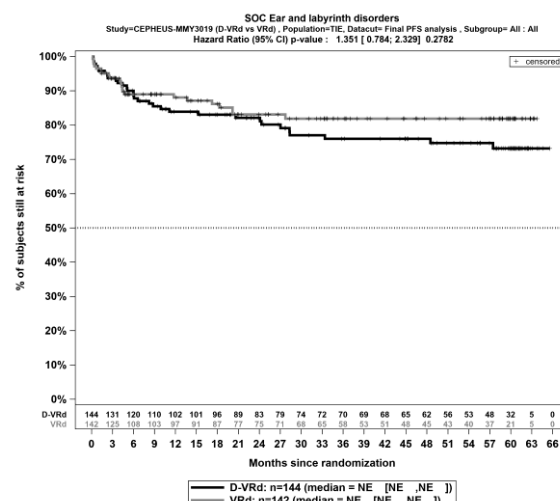
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypotonie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



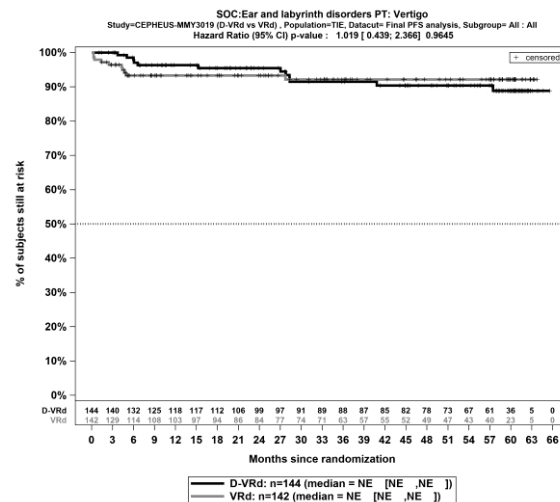
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Herzerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



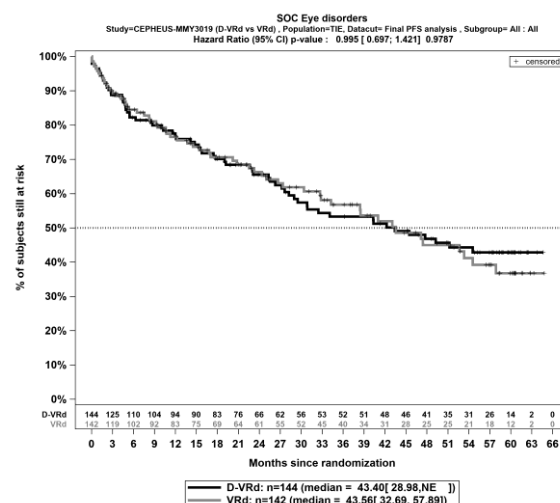
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Vorhofflimmern, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



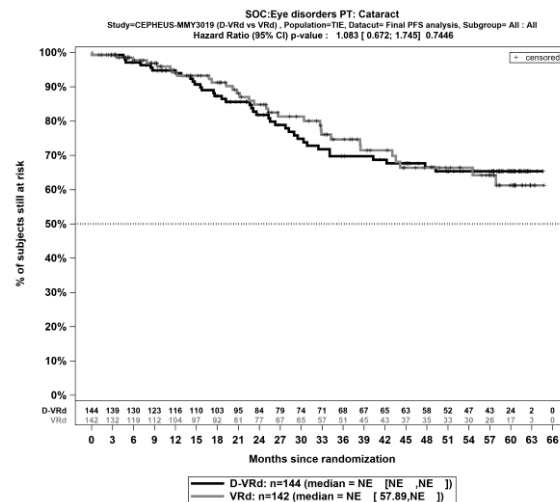
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



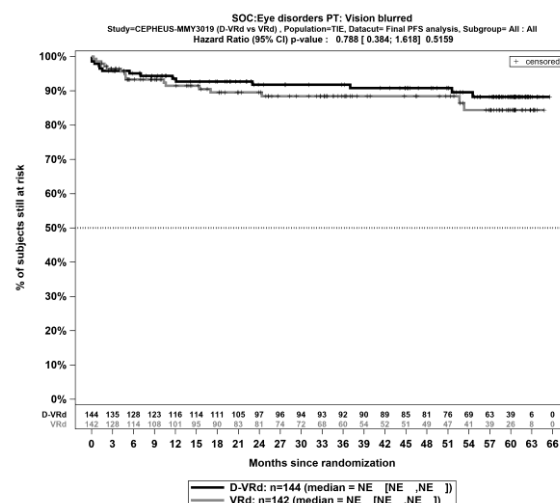
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schwindel, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



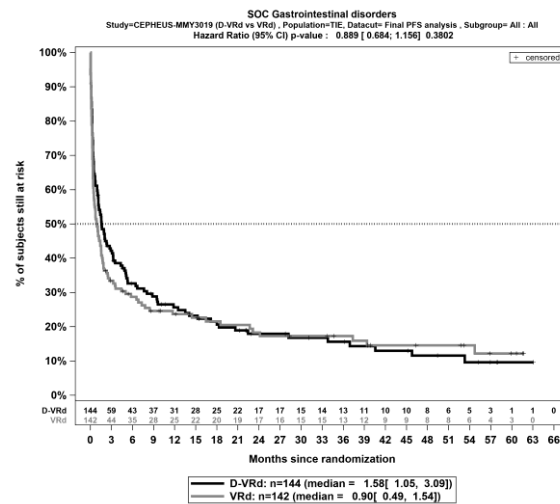
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Augenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



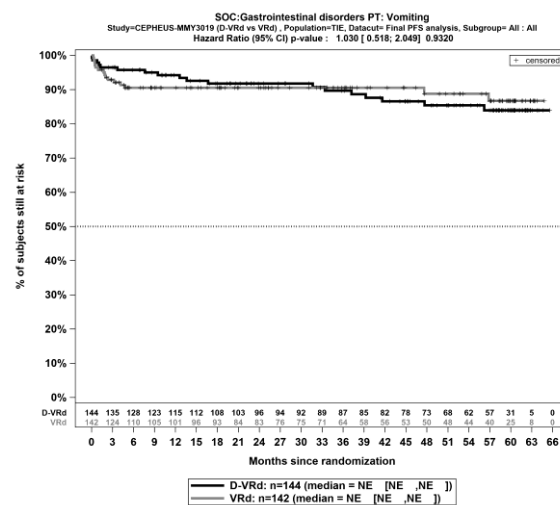
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Katarakt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



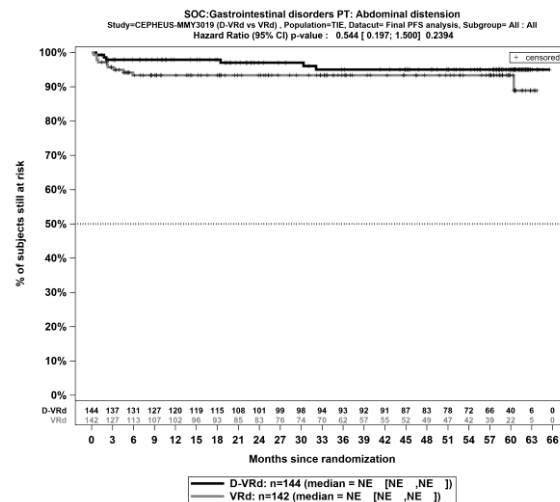
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sehen verschwommen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



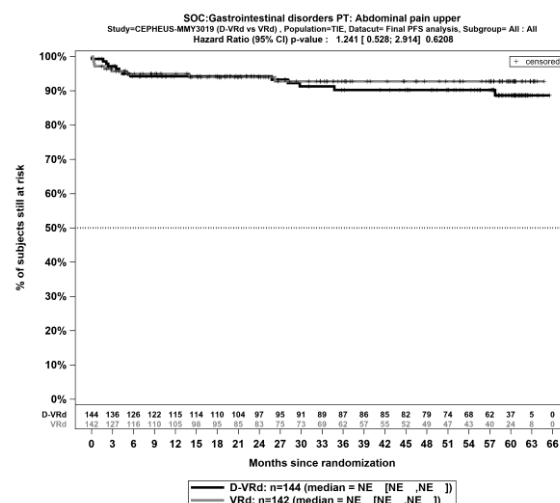
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



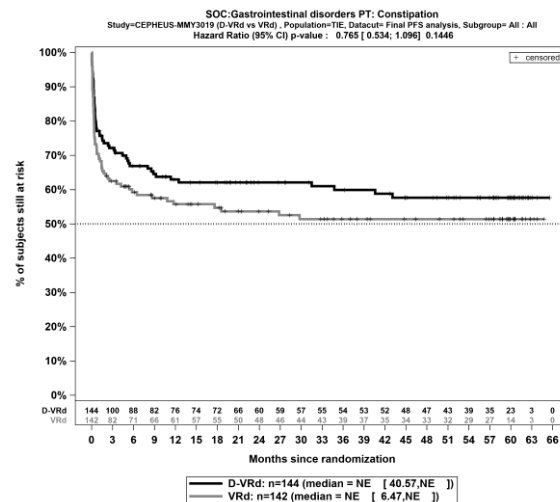
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Erbrechen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



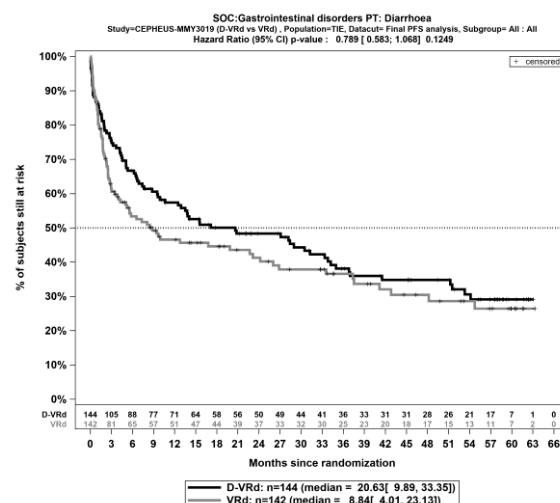
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Abdominalschmerz, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



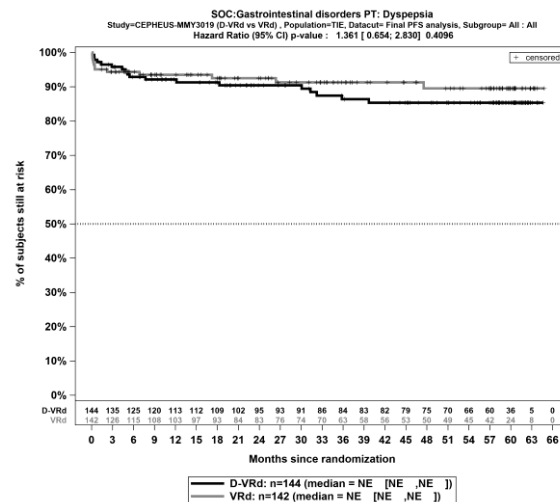
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen Oberbauch, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



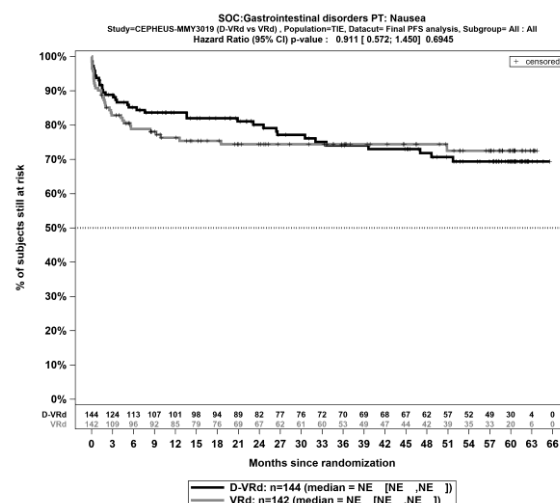
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Obstipation, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



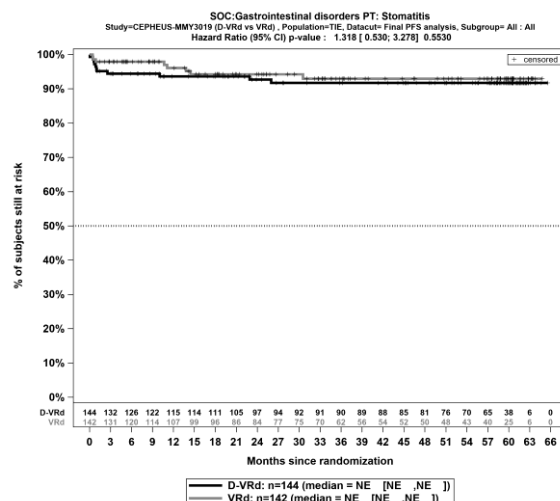
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Diarrhö, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



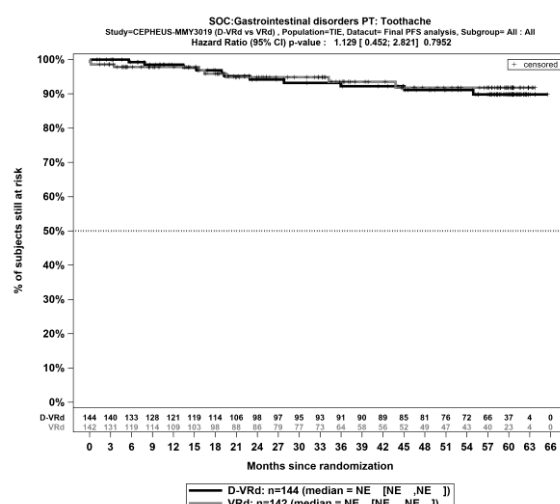
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dyspepsie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



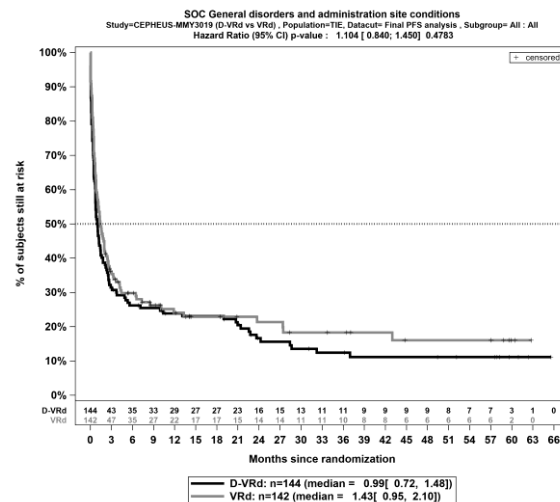
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Übelkeit, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



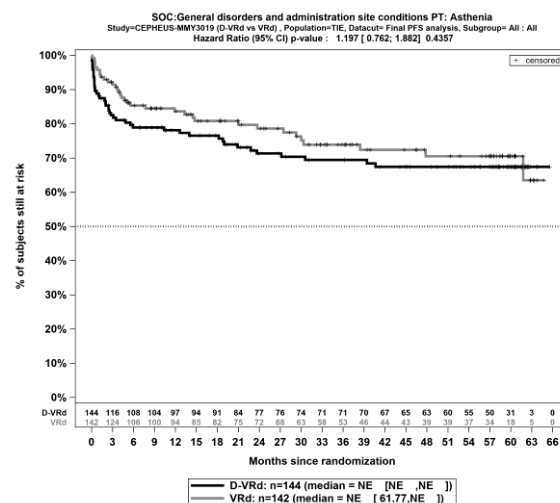
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Stomatitis, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



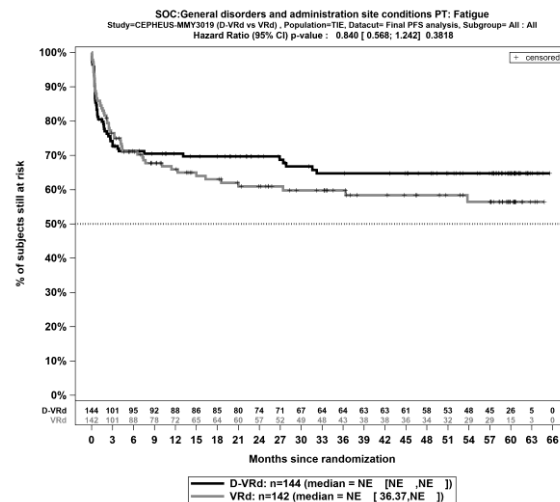
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Zahnschmerzen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



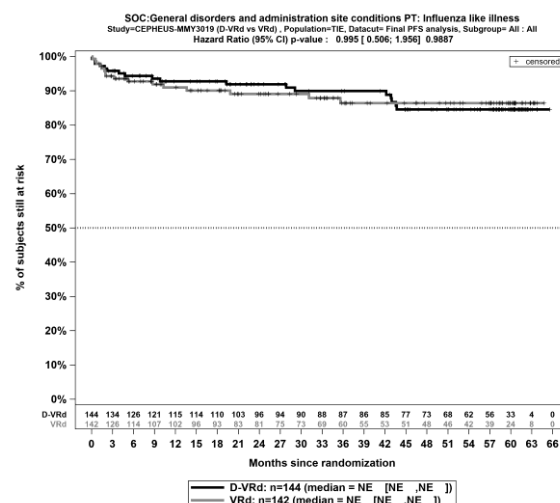
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



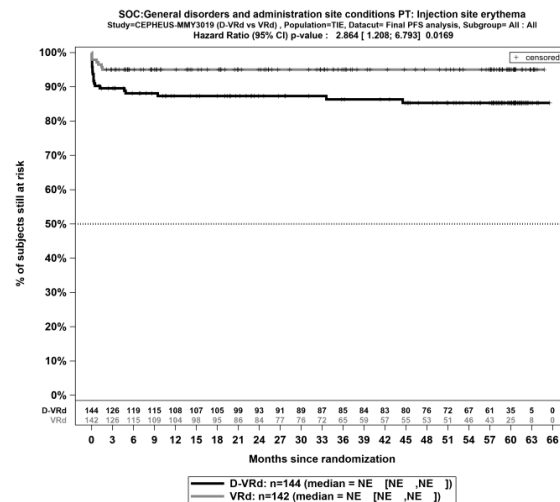
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Asthenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



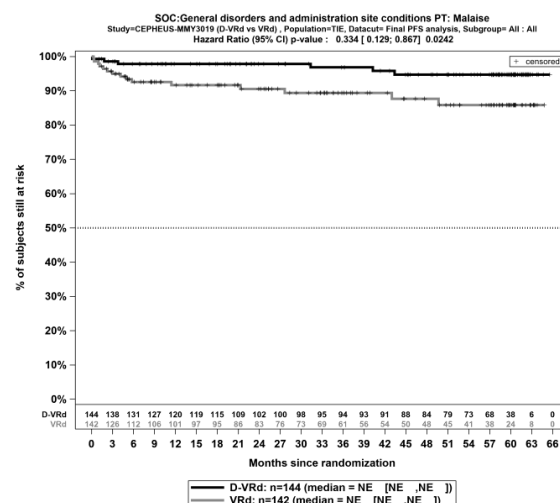
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Fatigue, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



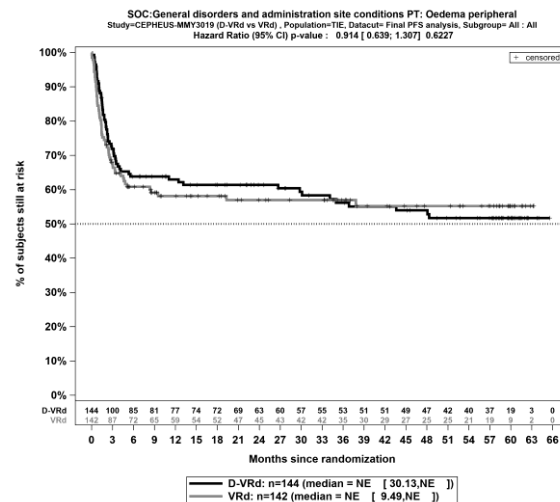
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Influenza-ähnliche Erkrankung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



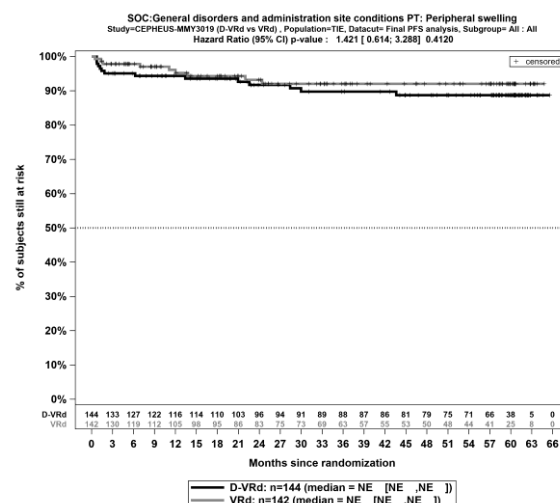
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Erythem and der Einstichstelle, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



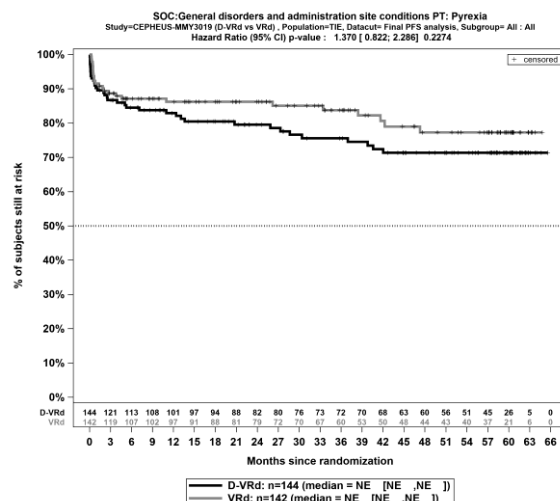
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Malaise, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



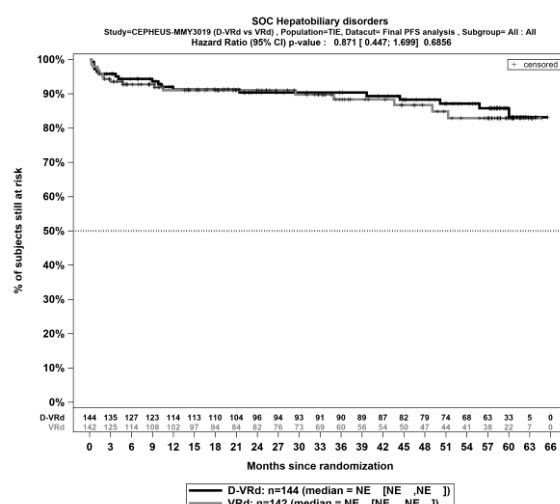
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ödem peripher, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



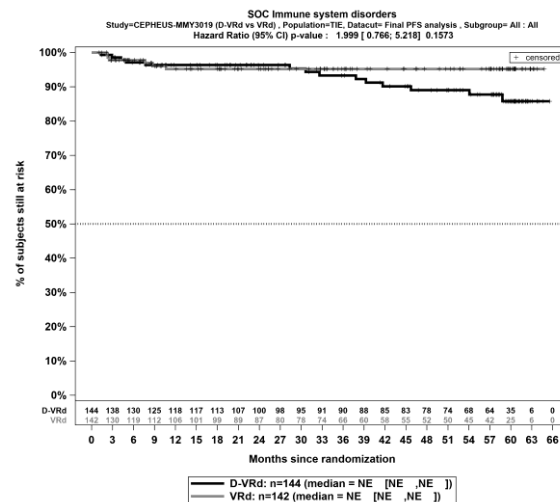
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere Schwellung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



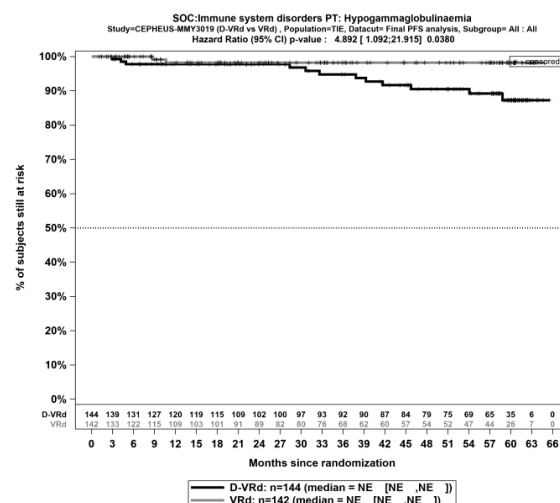
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Fieber, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



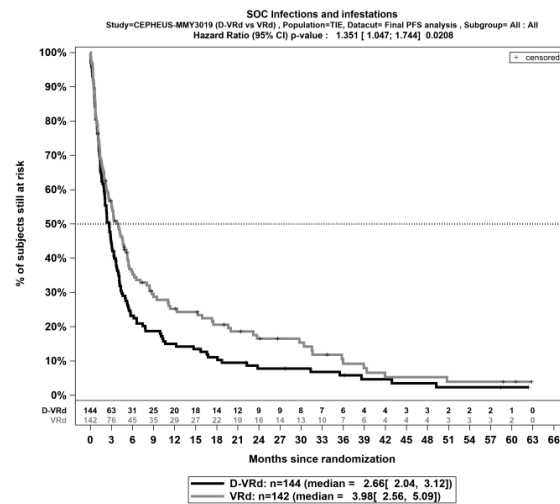
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Leber- und Gallenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



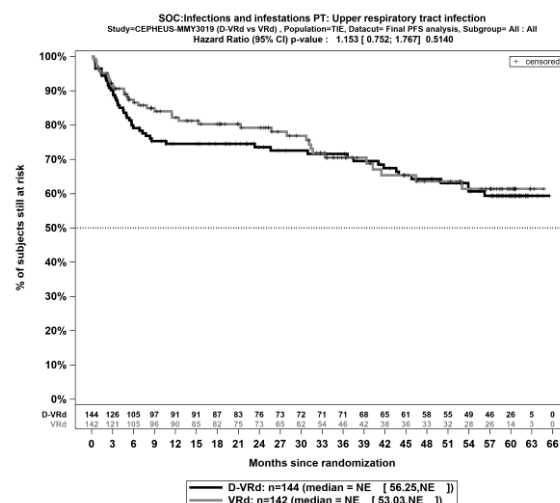
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Immunsystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



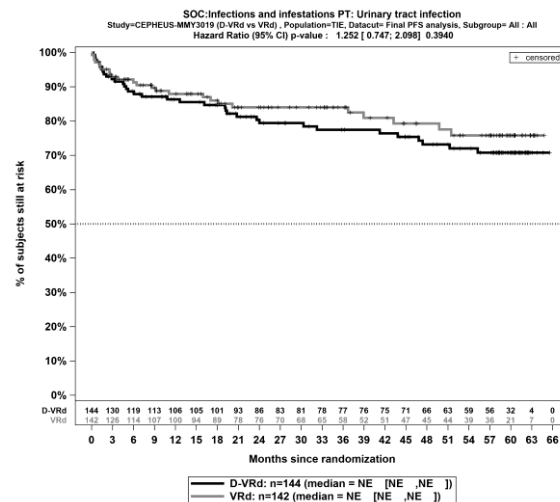
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypogammaglobulinämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



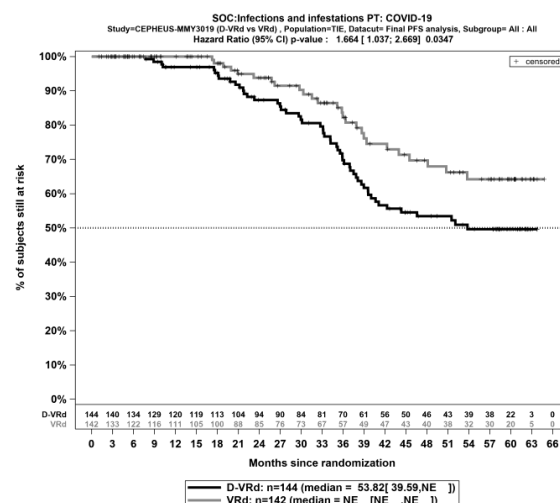
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



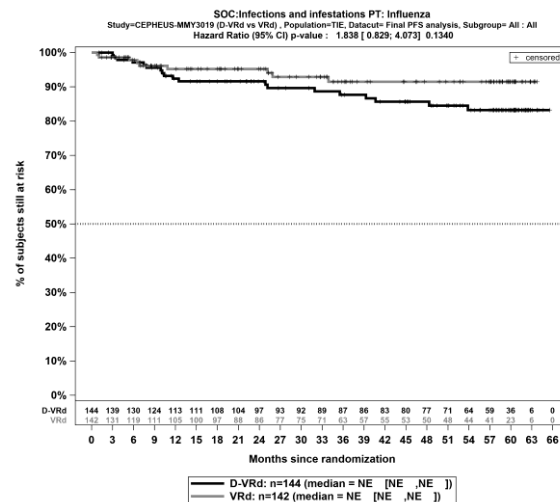
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Infektion der oberen Atemwege, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



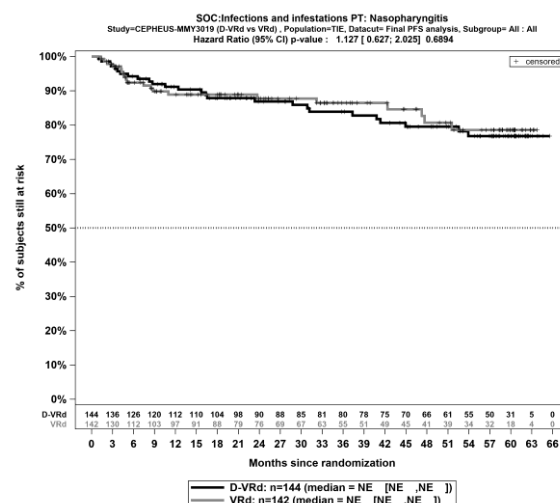
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Harnwegsinfektion, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



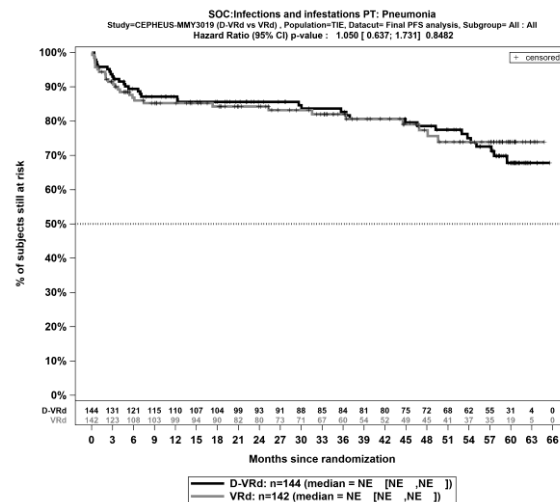
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT COVID-19, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



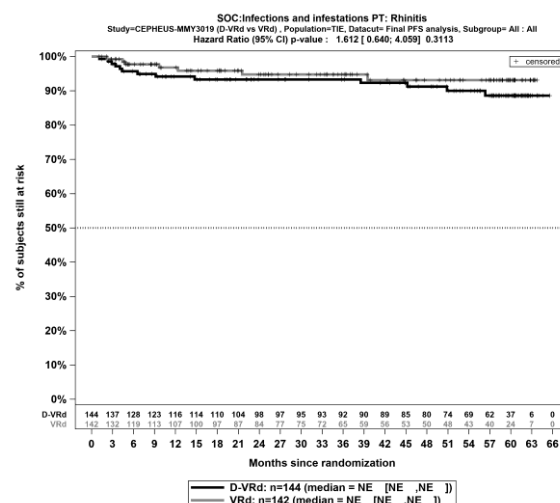
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Grippe, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



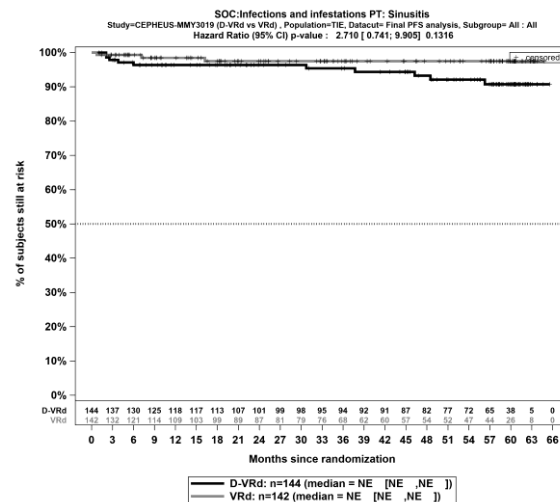
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Nasopharyngitis, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



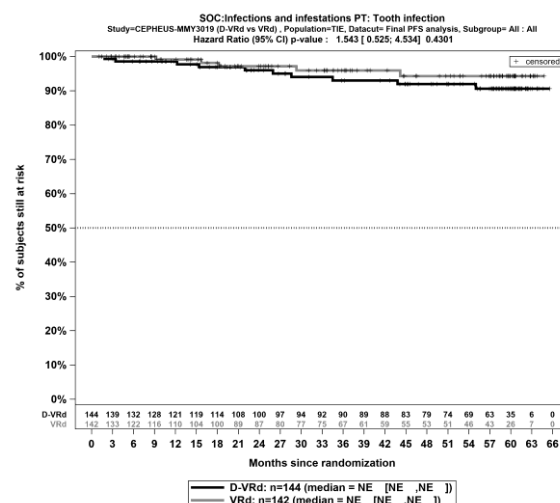
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Pneumonie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



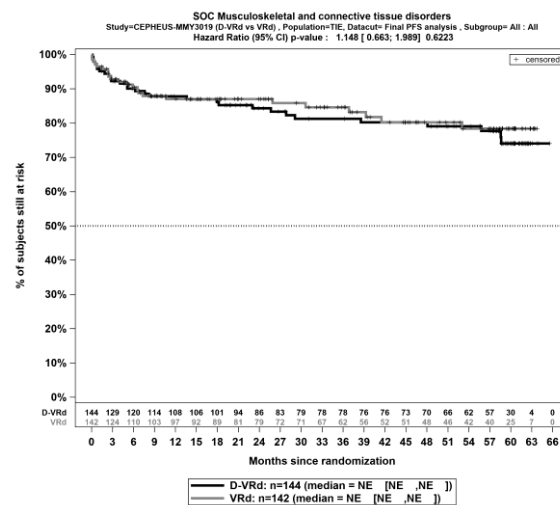
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Rhinitis, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



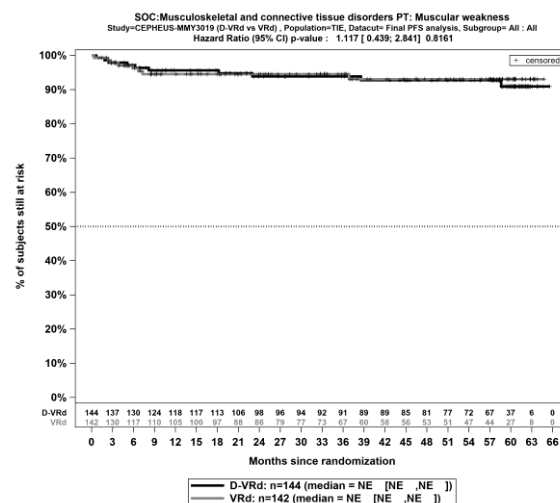
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sinusitis, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



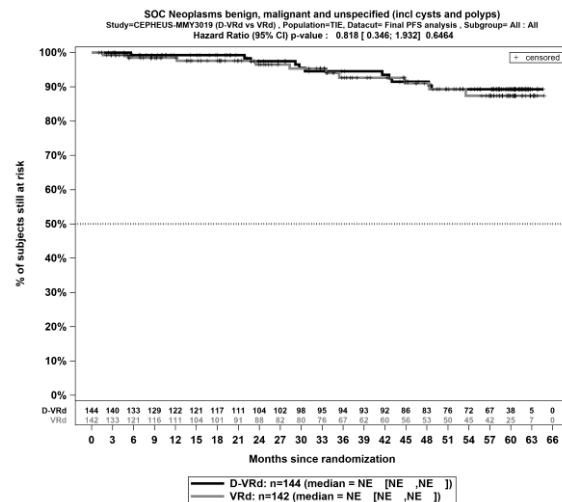
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Zahninfektion, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

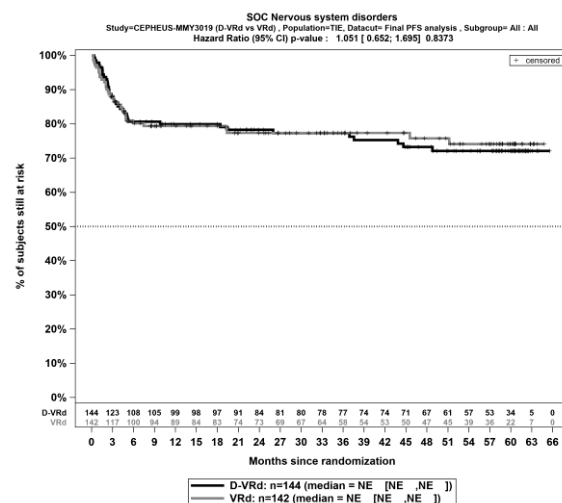
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



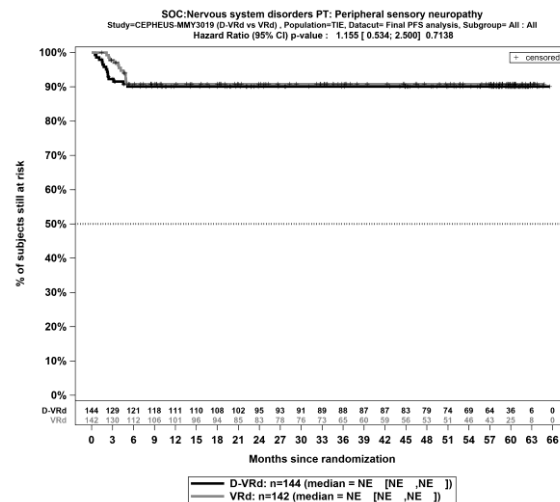
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Muskuläre Schwäche, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



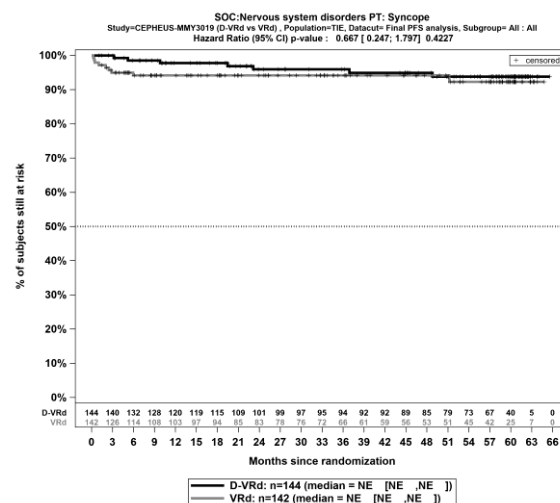
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



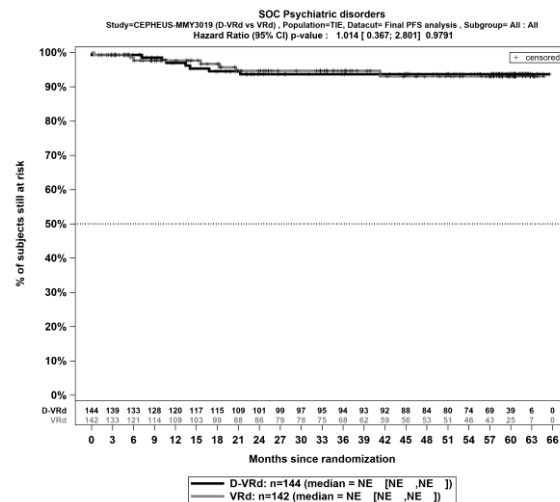
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen des Nervensystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



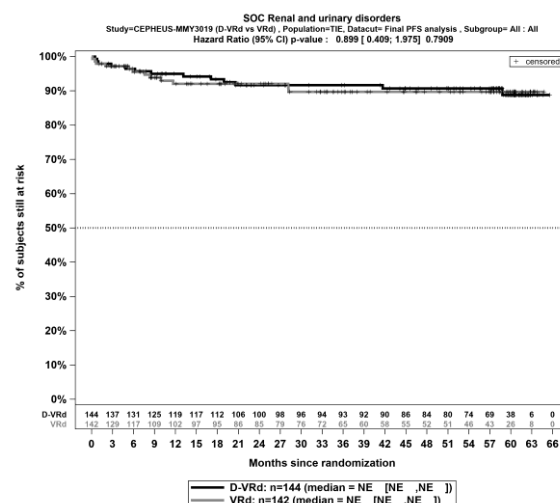
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Periphere sensorische Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



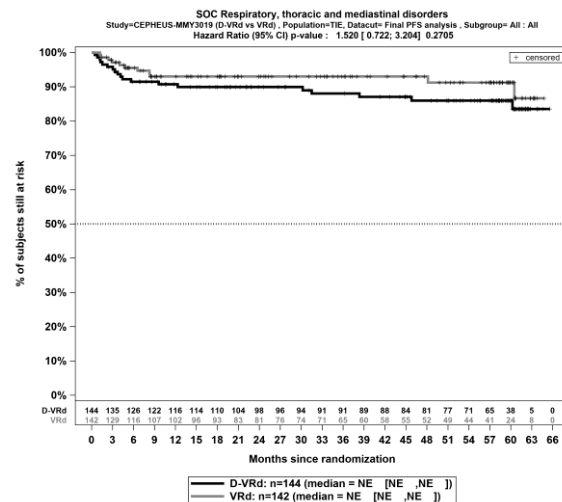
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Synkope, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



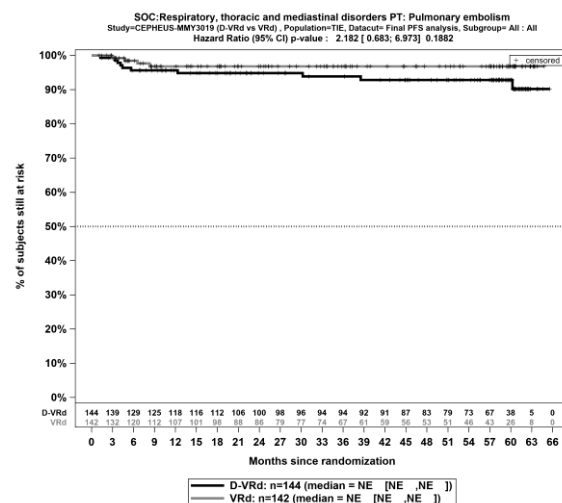
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Psychiatrische Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



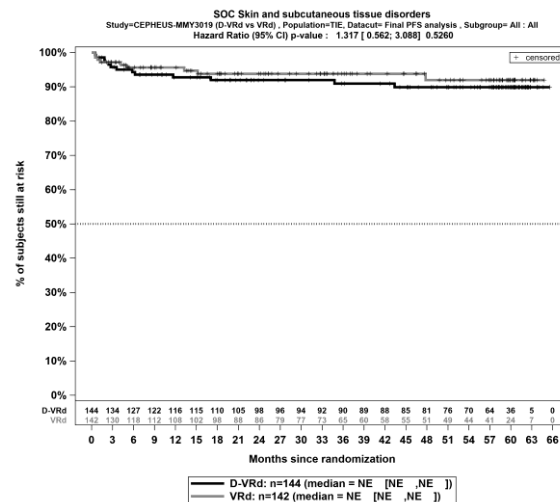
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



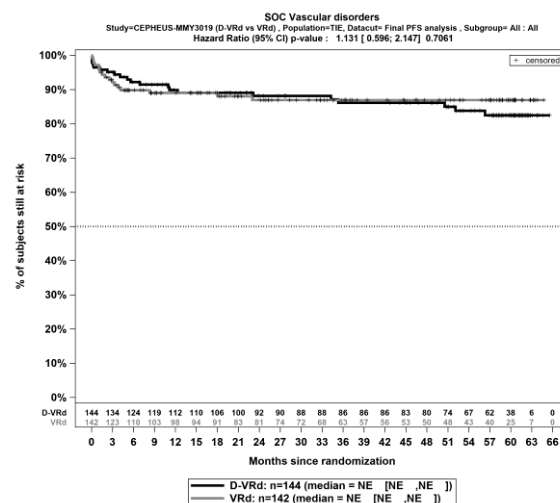
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



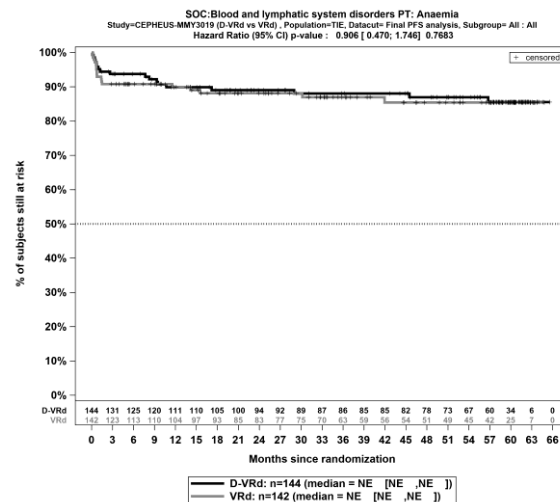
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Lungenembolie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



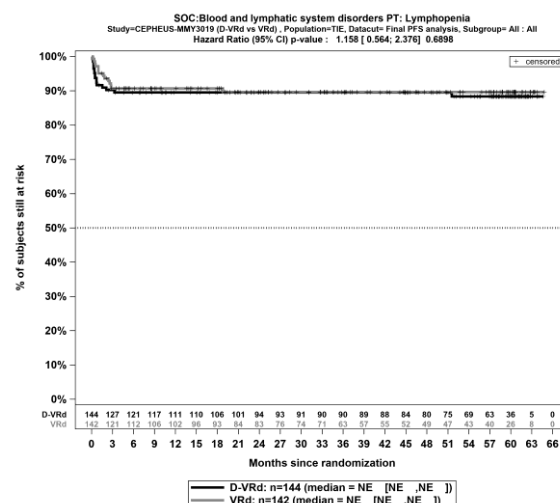
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



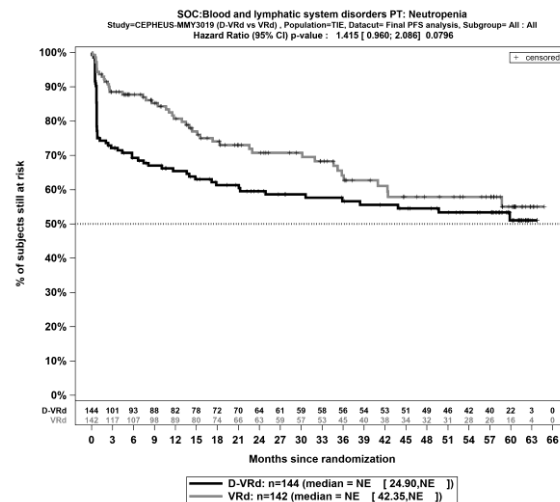
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Gefäßerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



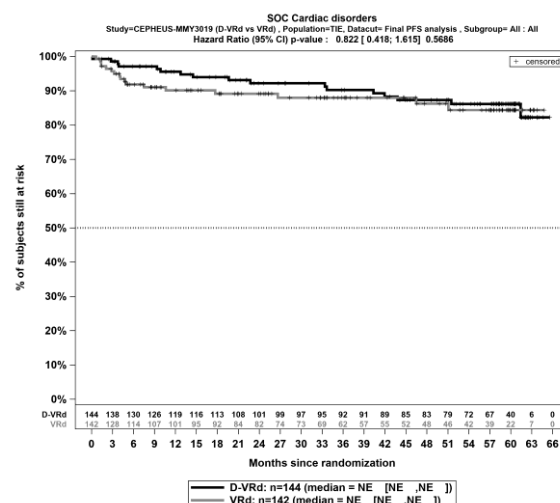
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Anämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



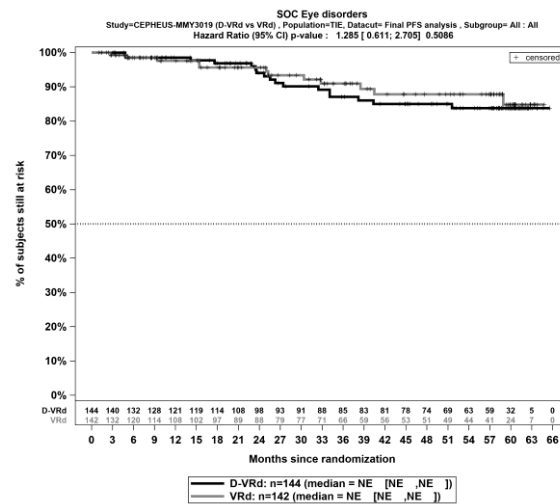
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Lymphopenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



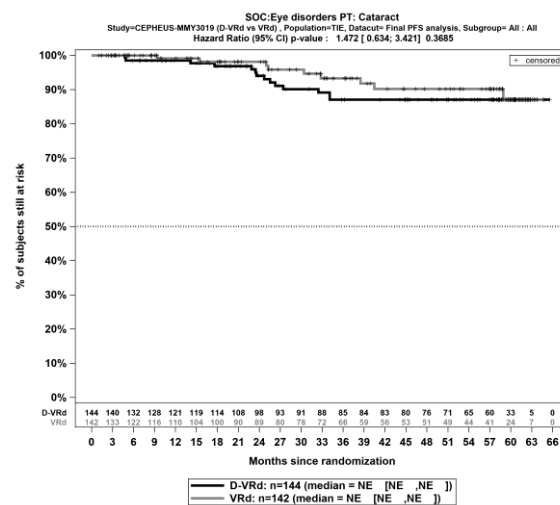
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Neutropenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



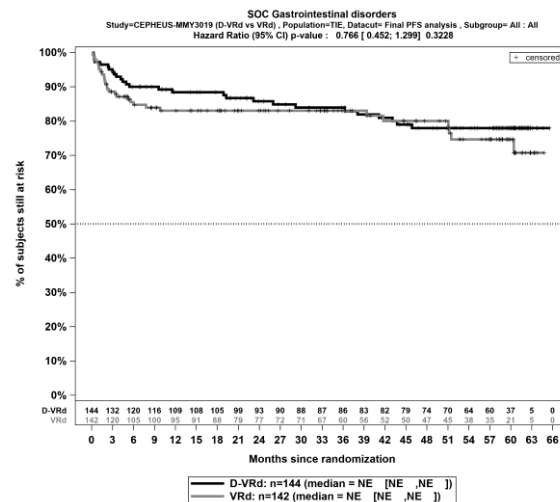
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Herzerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



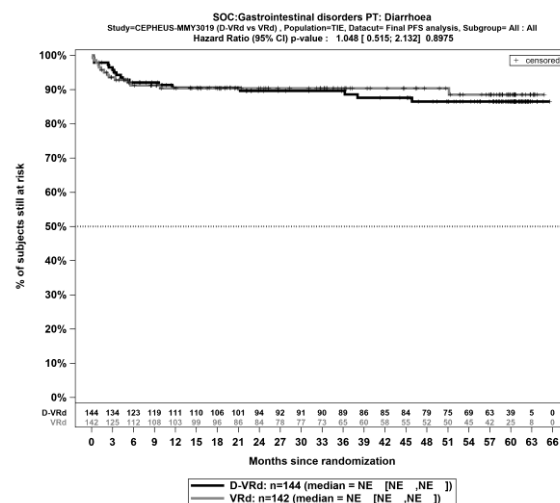
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Augenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



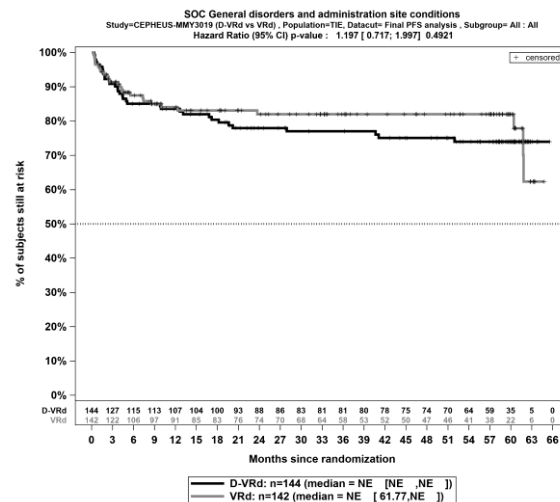
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Katarakt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



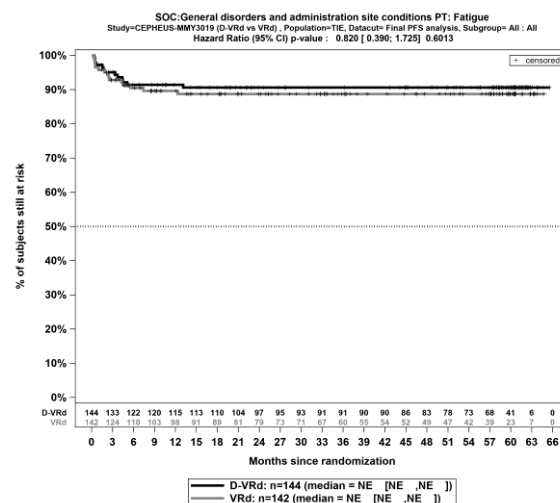
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



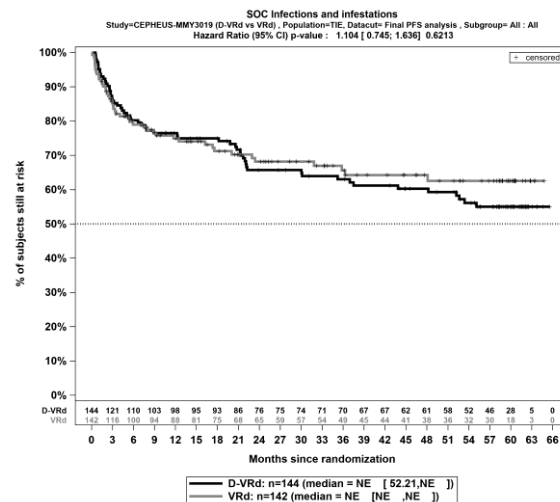
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Diarrhö, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



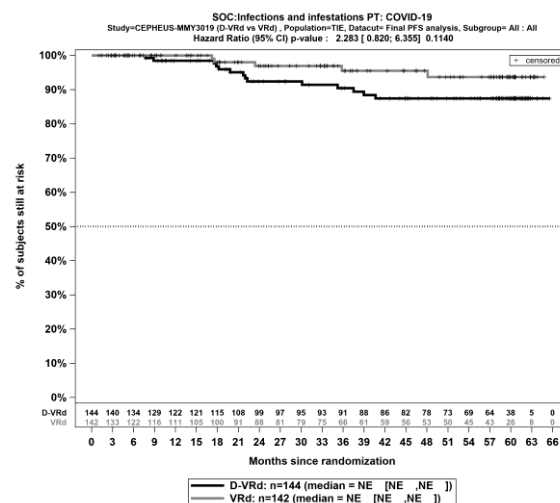
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



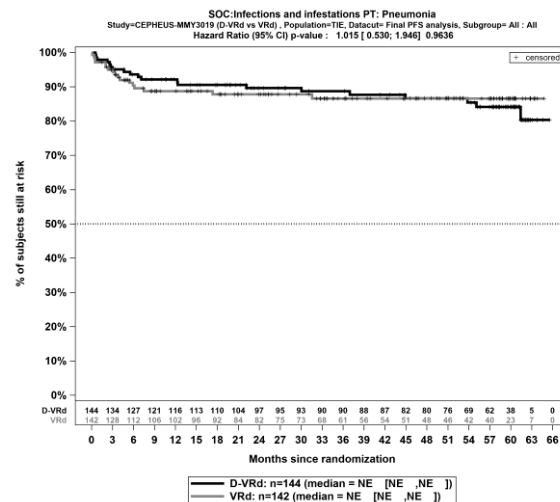
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Ermüdung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



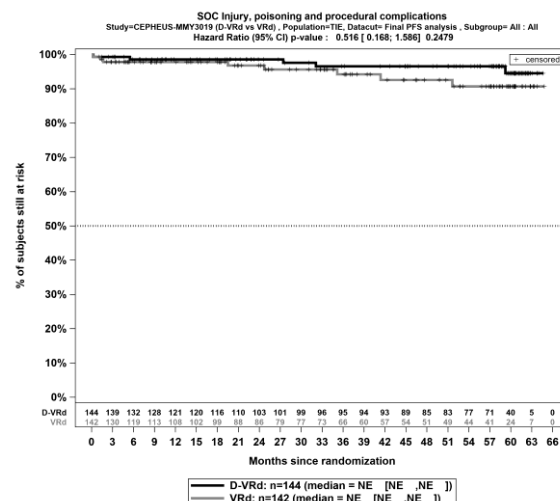
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



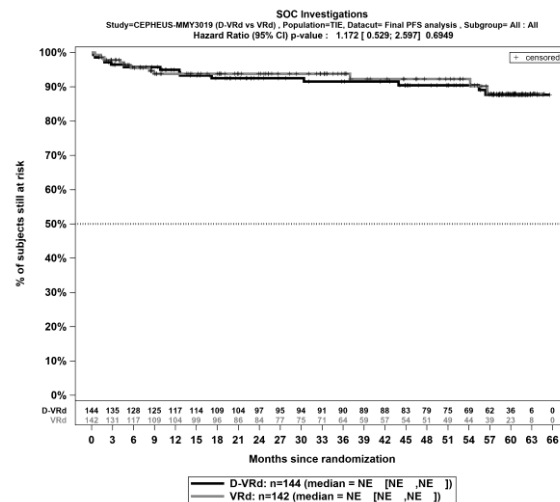
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT COVID-19, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



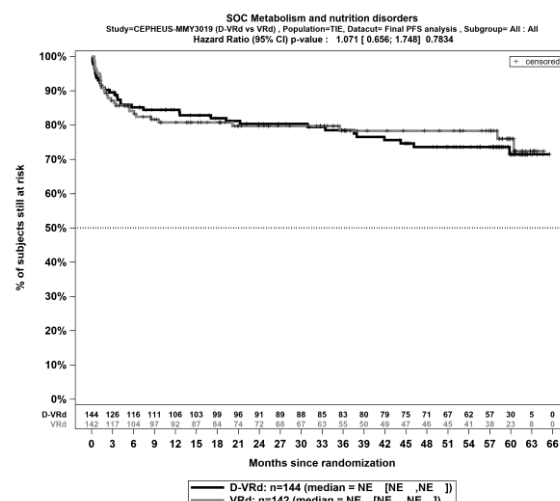
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Pneumonie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



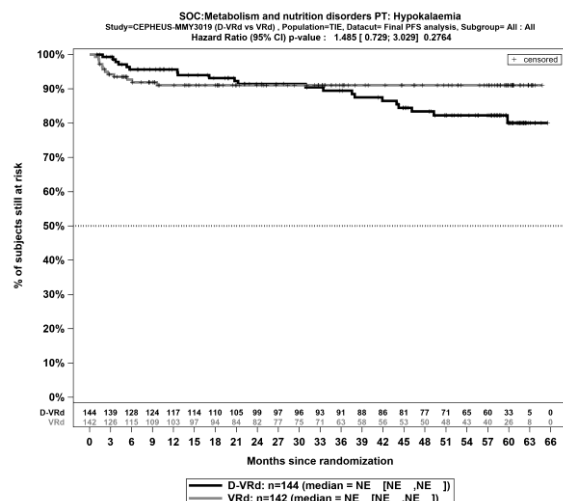
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Untersuchungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

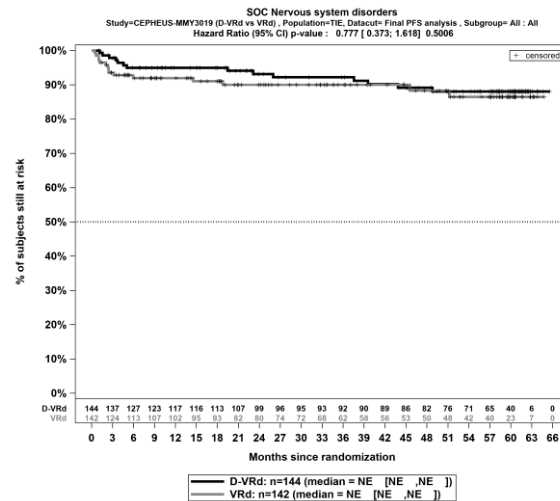


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

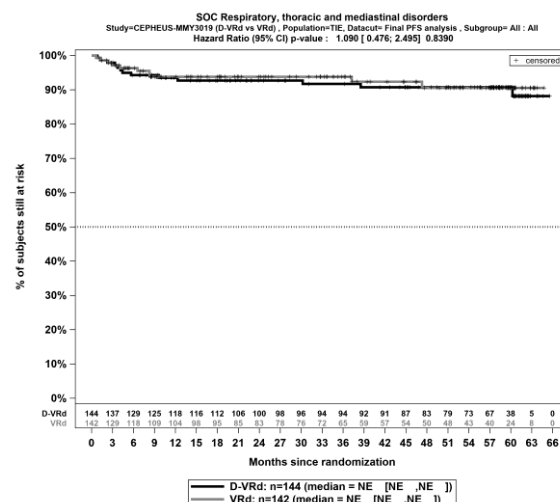


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Hypokaliämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

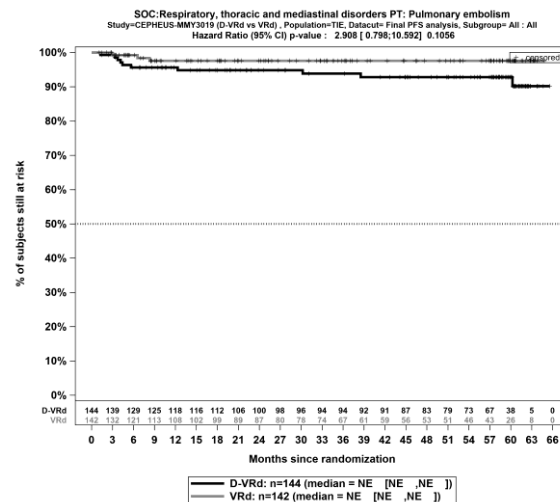
Schwerwiegende UE



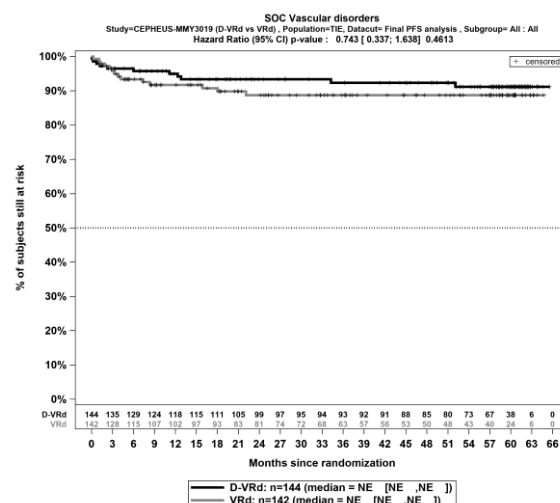
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



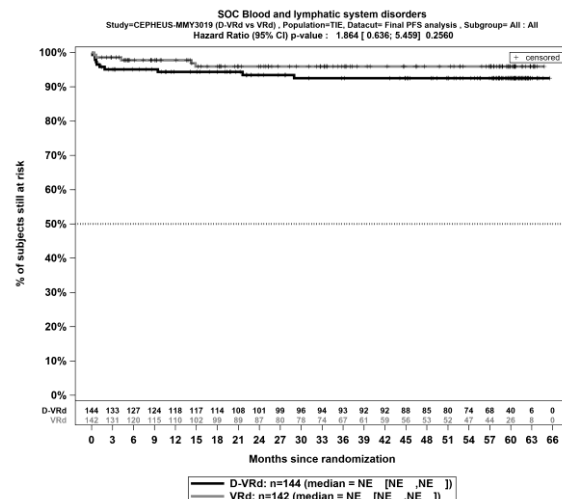
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



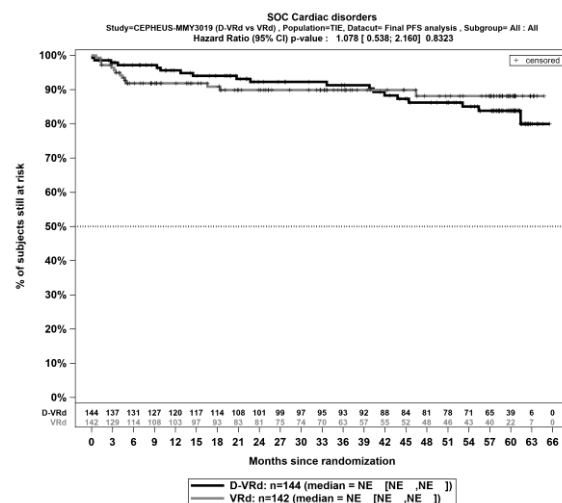
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Lungenembolie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



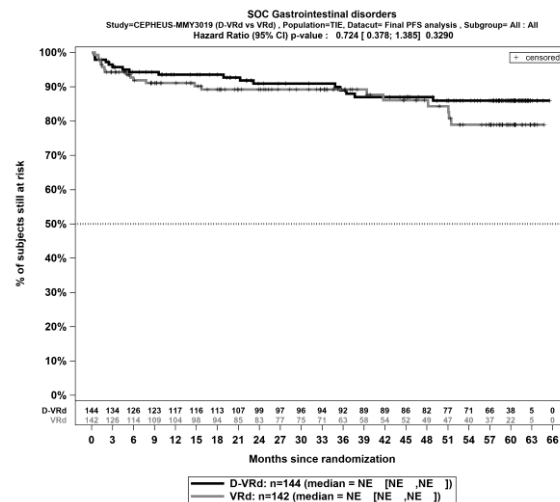
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Gefäßerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



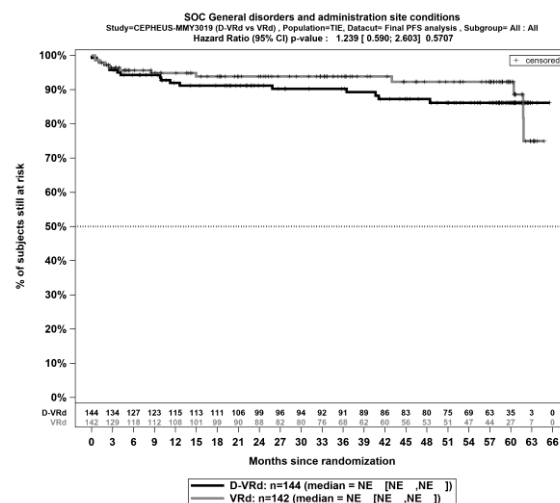
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



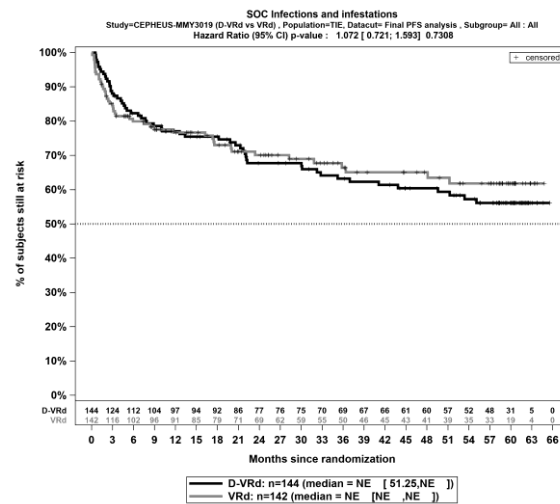
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Herzerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



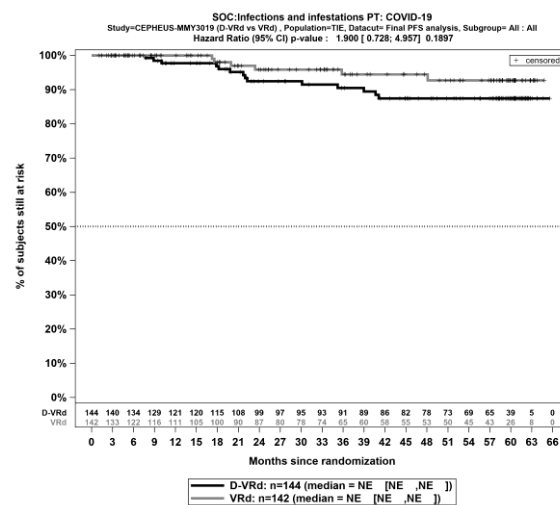
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



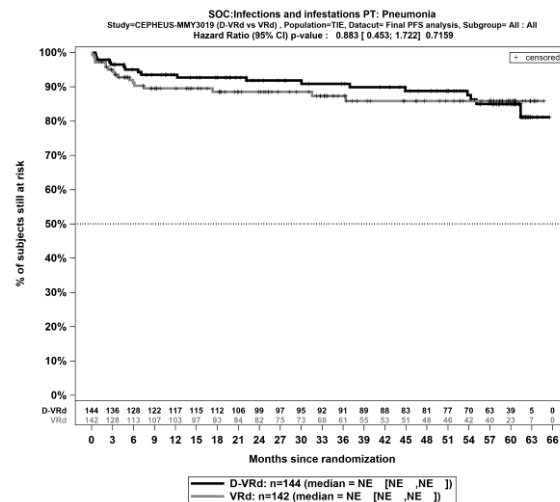
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



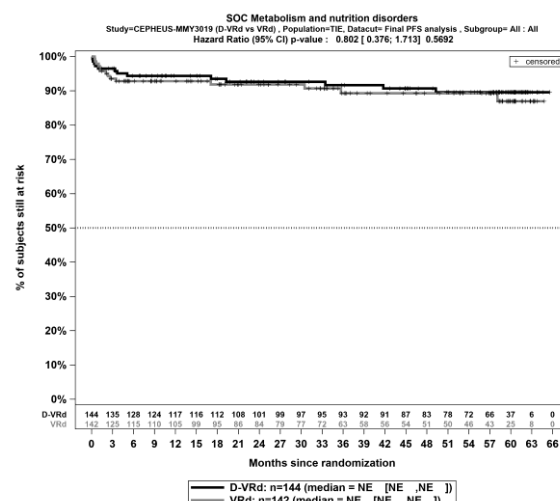
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



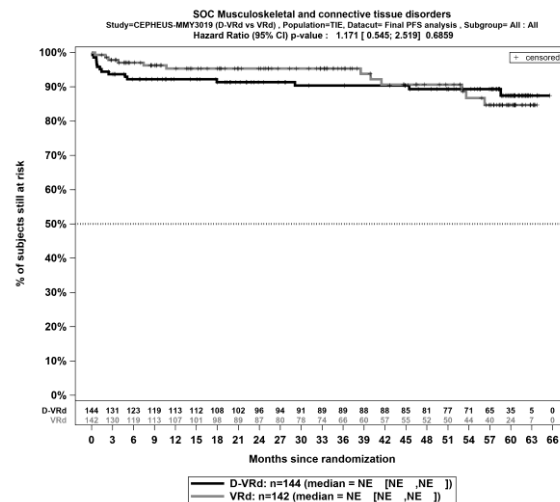
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT COVID-19, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



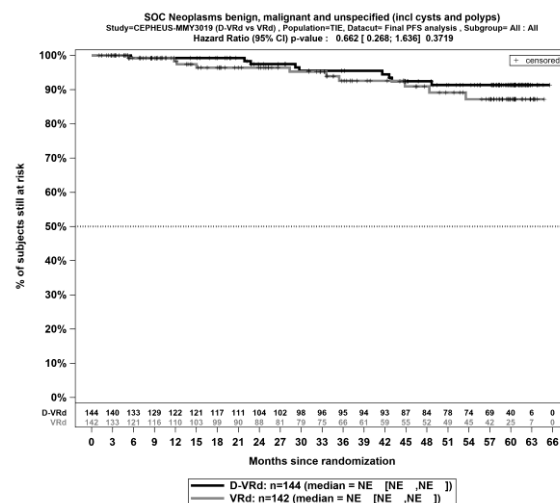
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



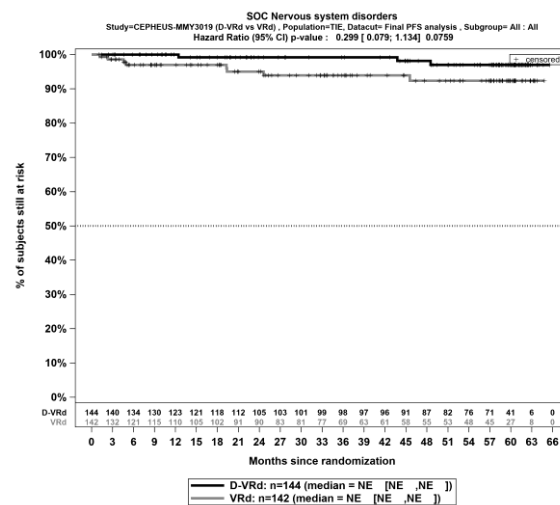
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



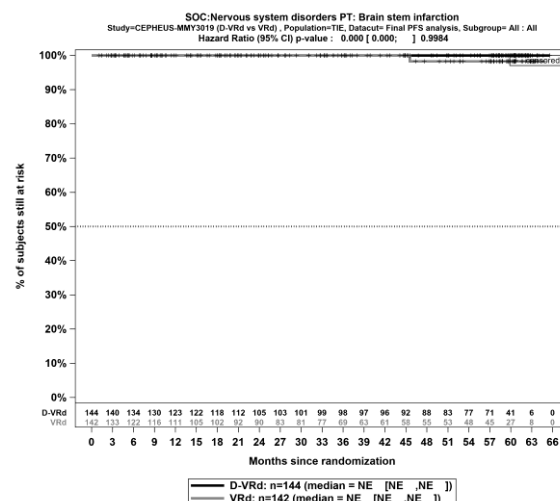
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



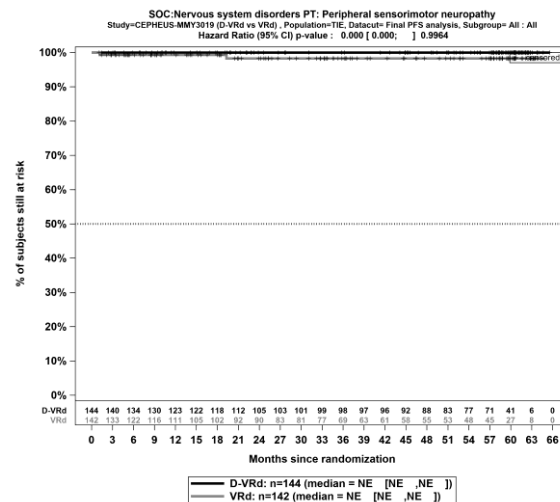
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

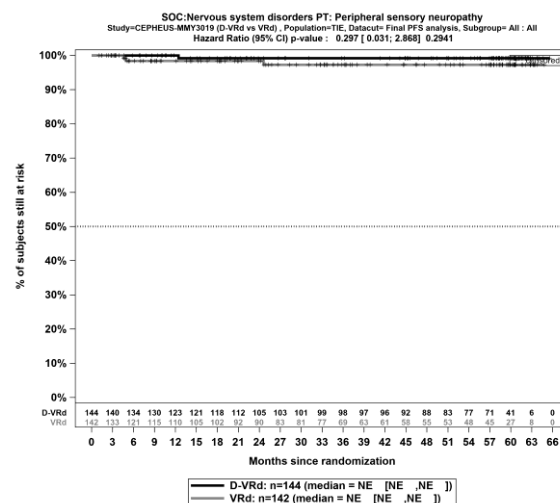
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Nervensystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



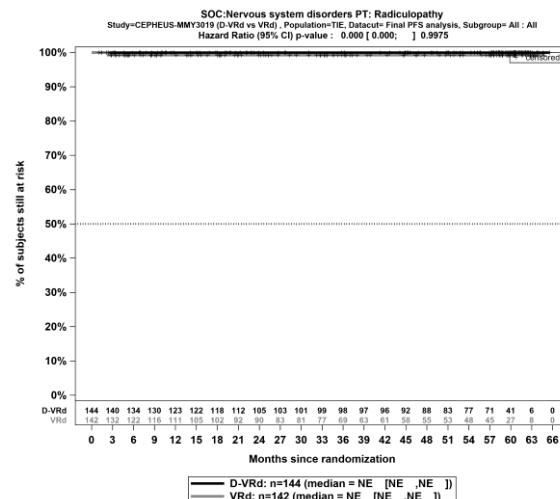
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Hirnstamminfarkt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



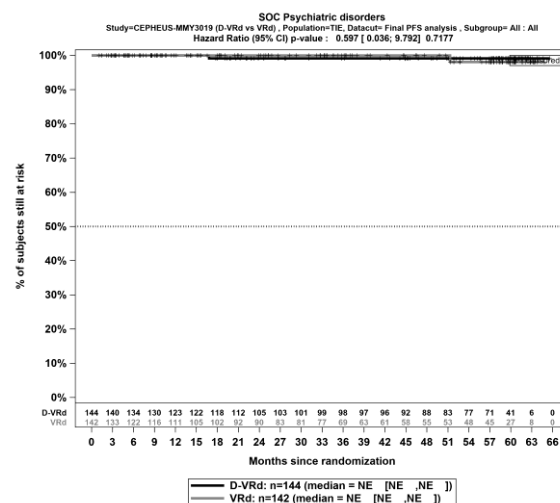
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Hypästhesie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



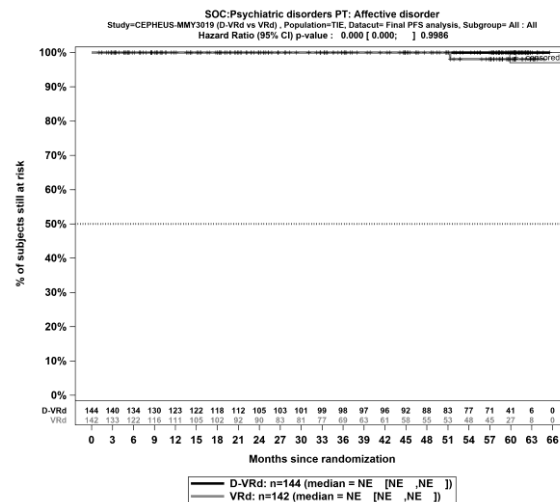
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Periphere sensomotorische Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



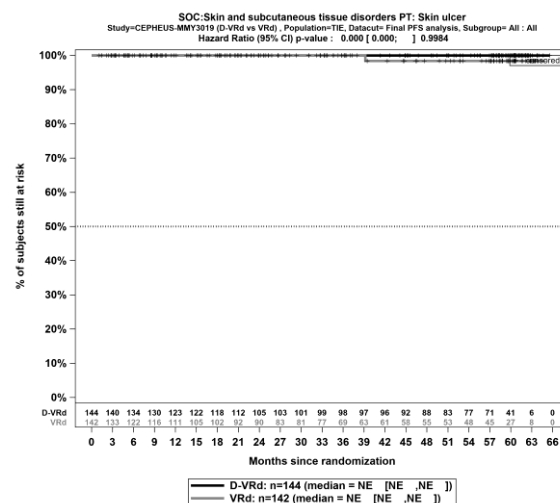
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Periphere sensorische Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



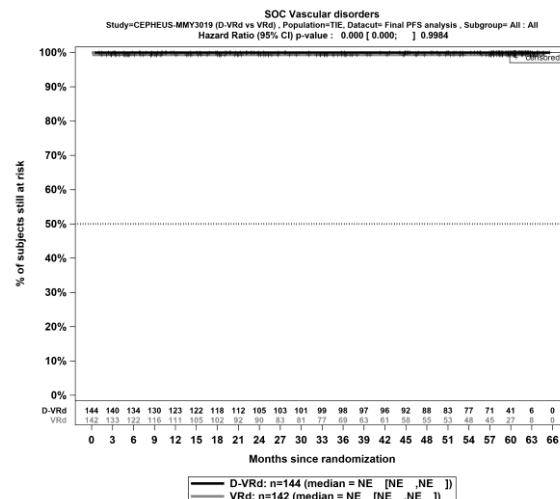
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Psychiatrische Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



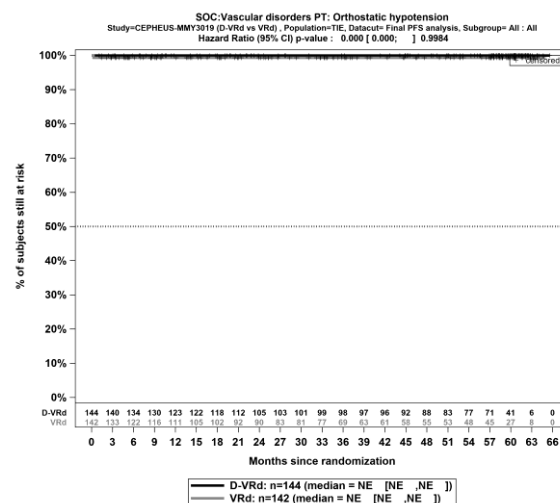
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Affekterkrankung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



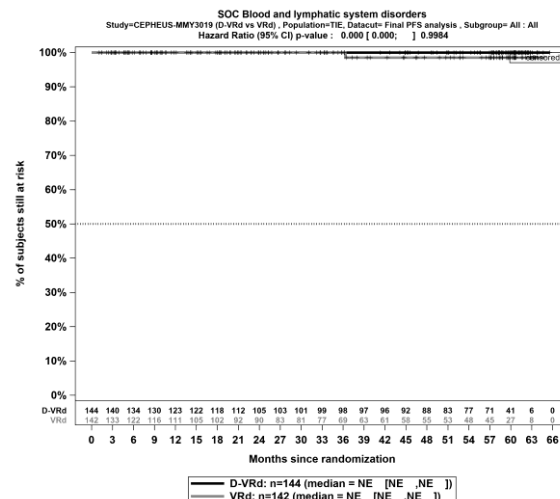
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Hautulkus, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



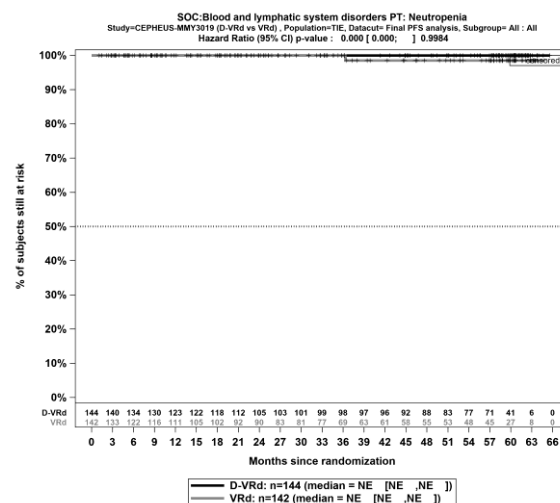
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Gefäßerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



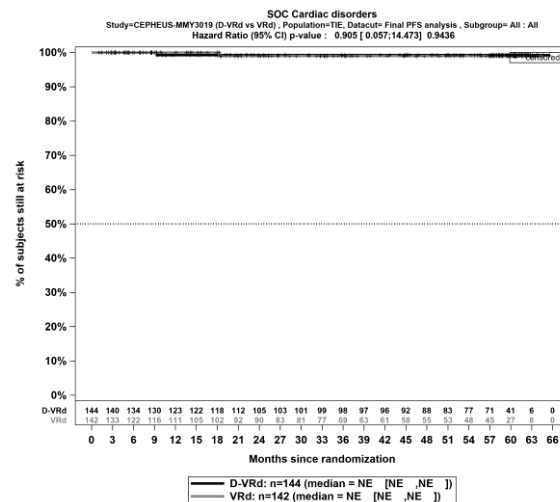
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Orthostatische Hypotonie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



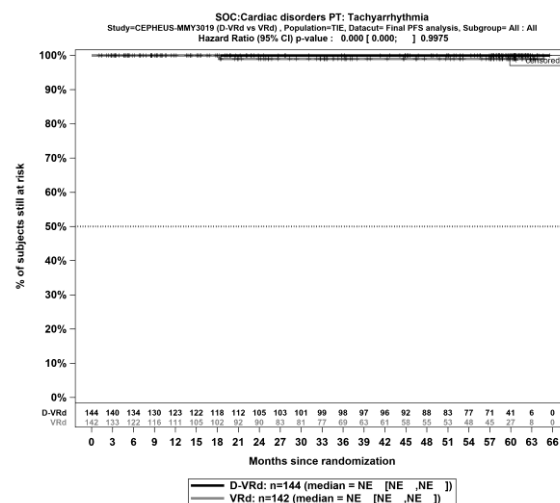
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



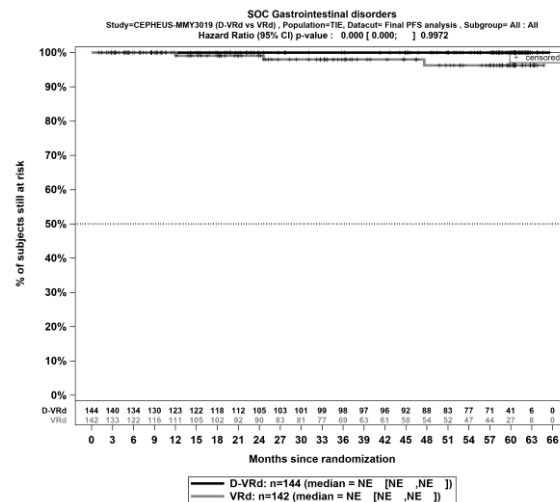
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Neutropenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



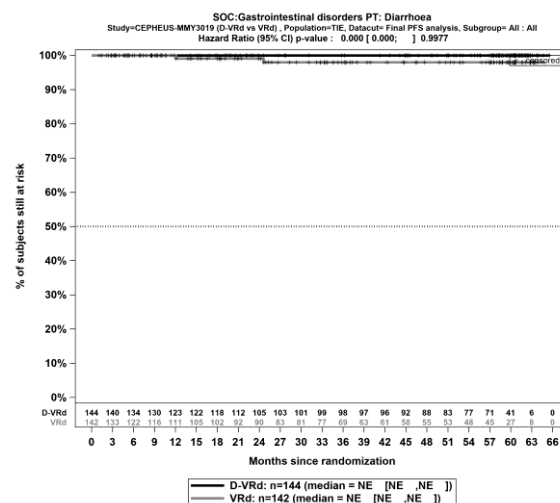
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Herzerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



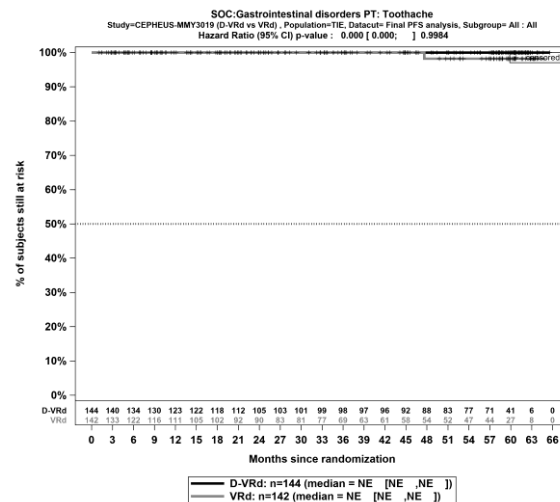
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Tachyarrhythmia, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



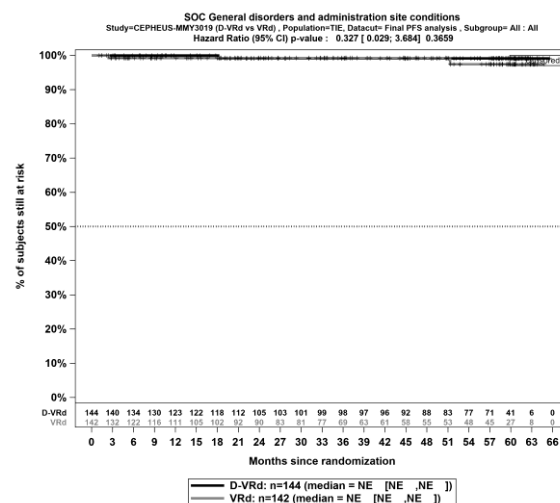
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



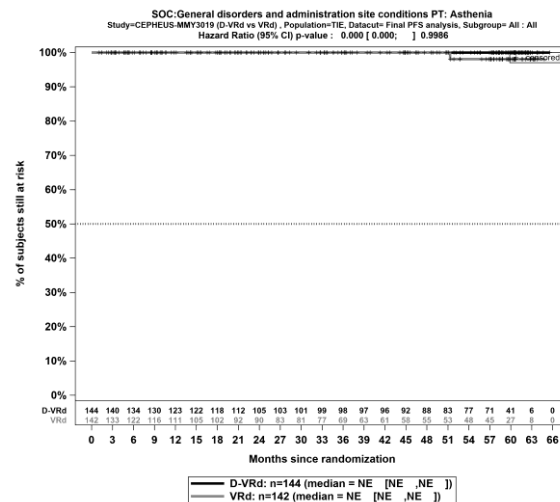
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Diarrhö, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



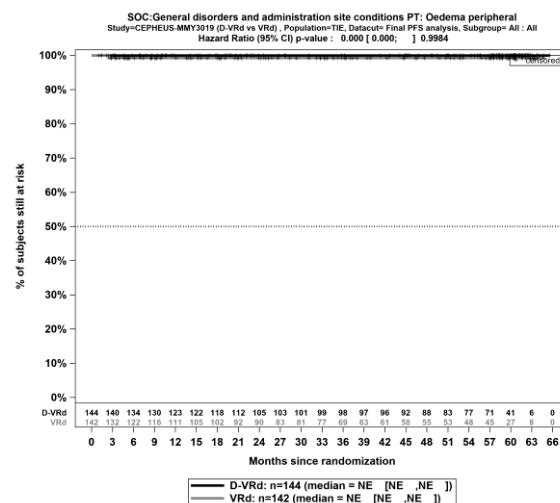
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Zahnschmerzen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



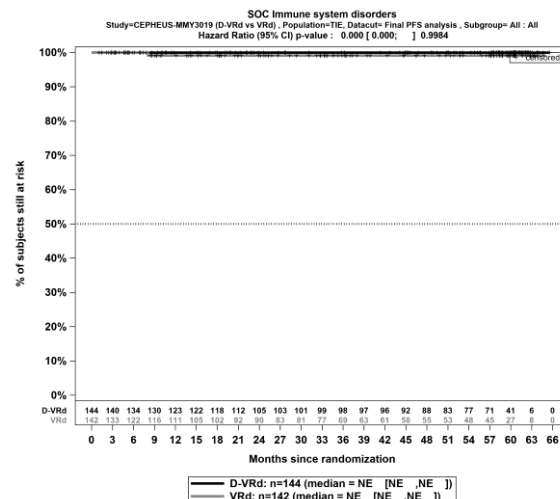
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



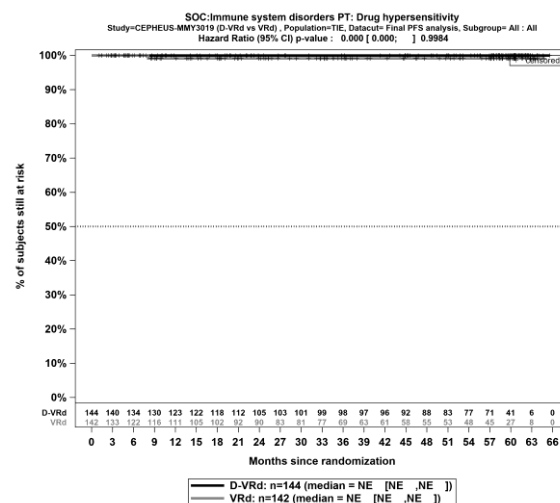
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Asthenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



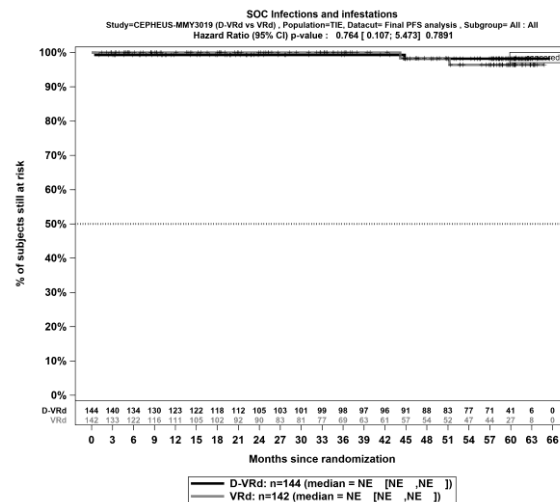
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Ödem peripher, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



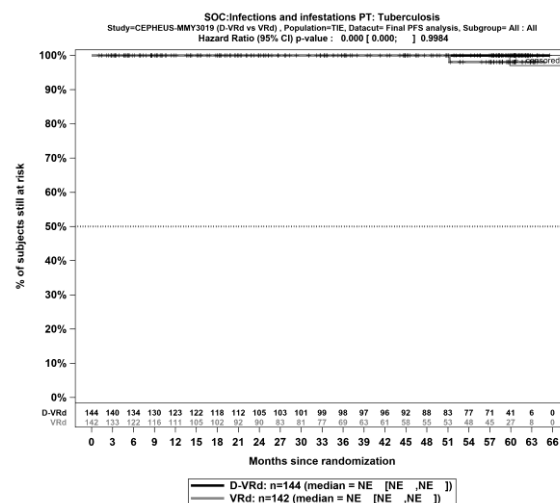
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Immunsystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



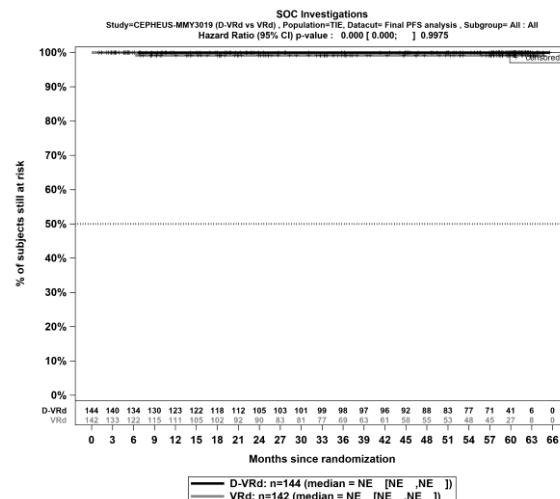
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Medikamentenallergie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



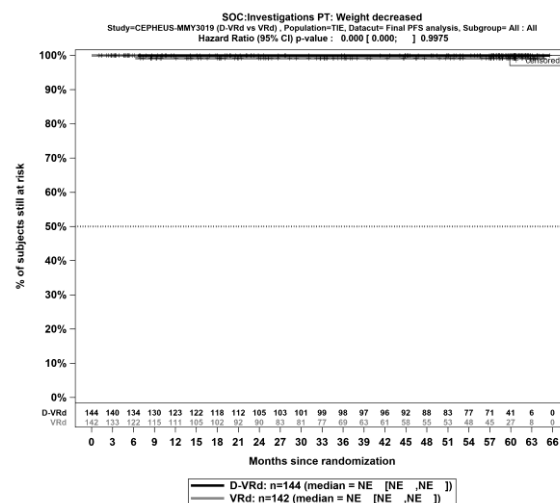
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



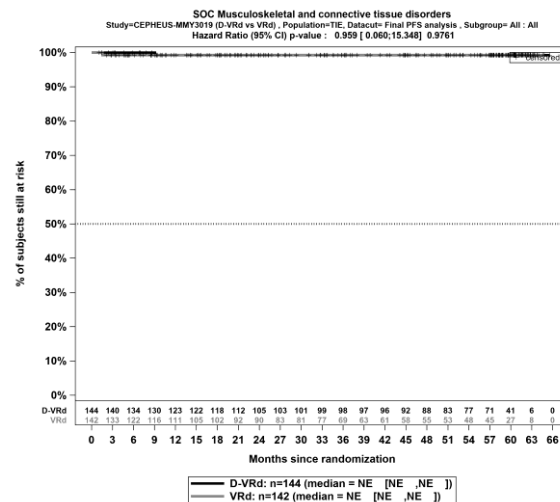
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Tuberkulose, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



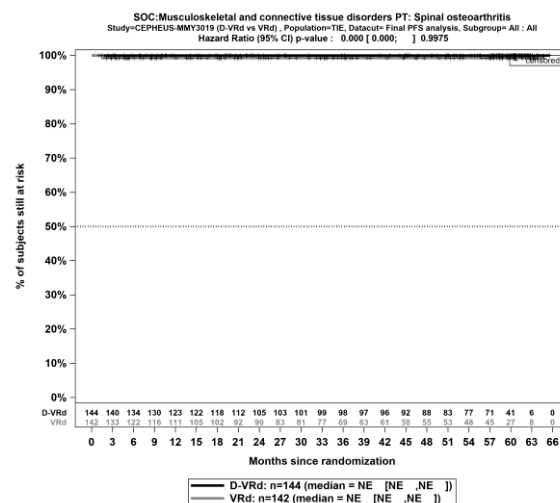
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Untersuchungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



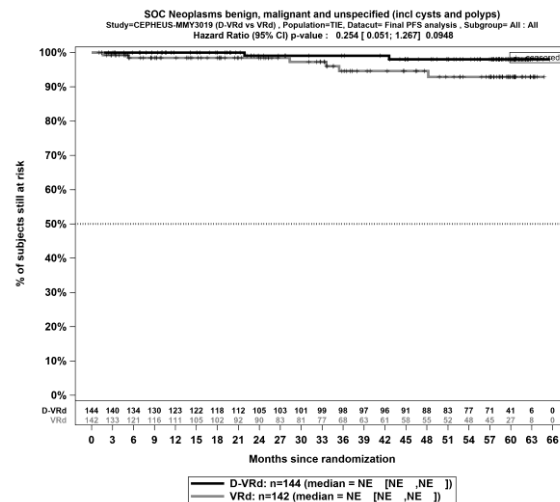
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Gewicht erniedrigt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



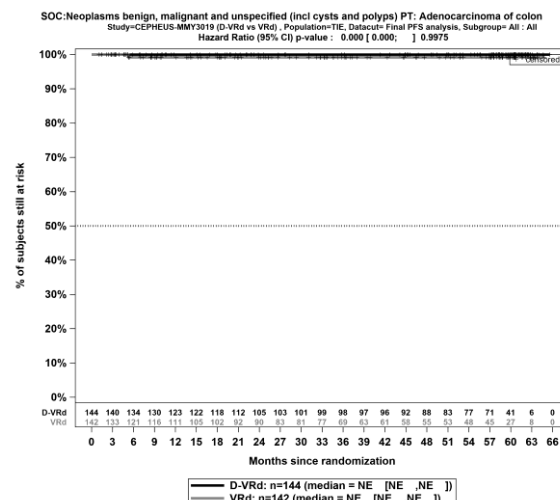
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



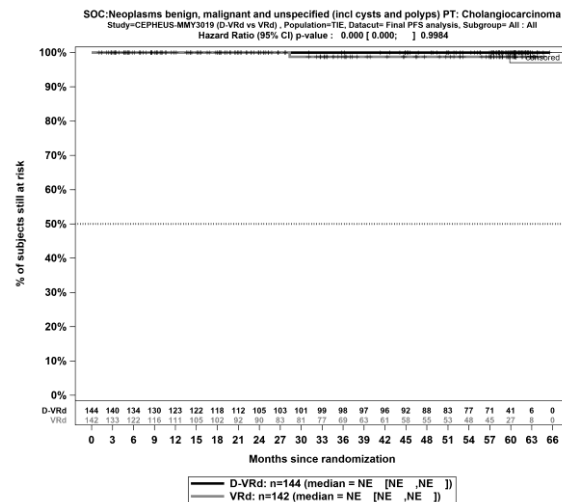
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Osteoarthritis der Wirbelsäule, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



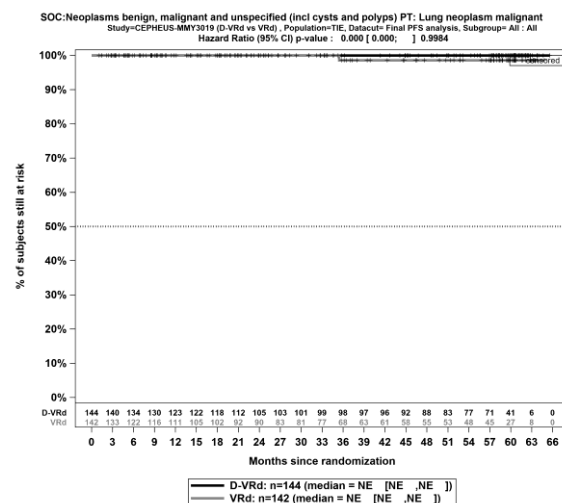
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



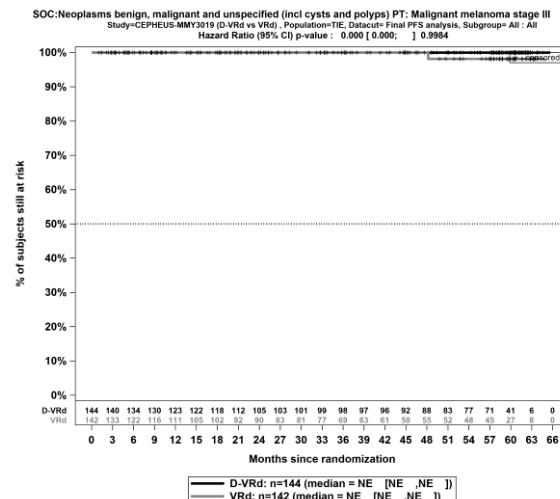
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Adenokarzinom des Kolons, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



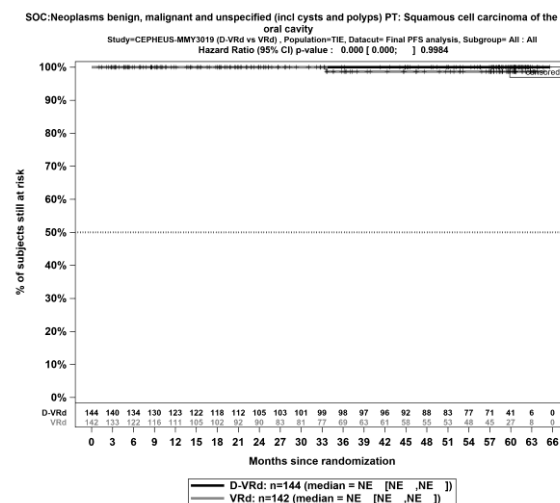
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Cholangiokarzinom, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



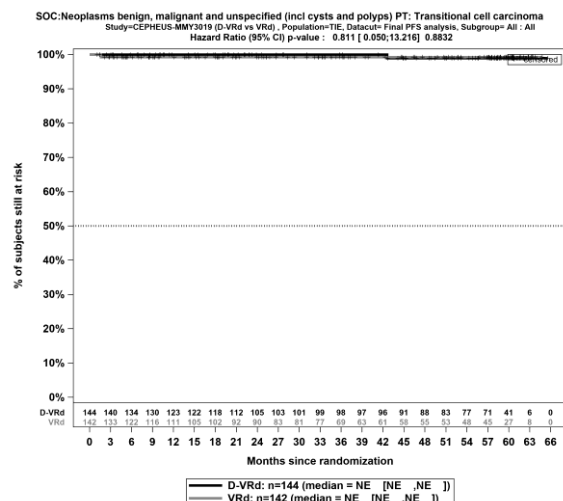
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Neubildung der Lunge bösartig, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



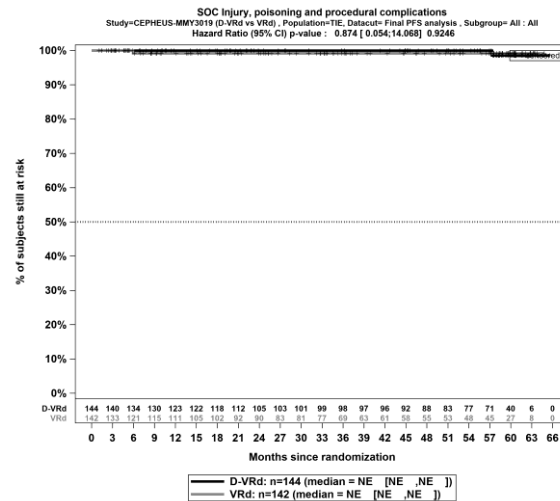
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Malignant melanoma stage III, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



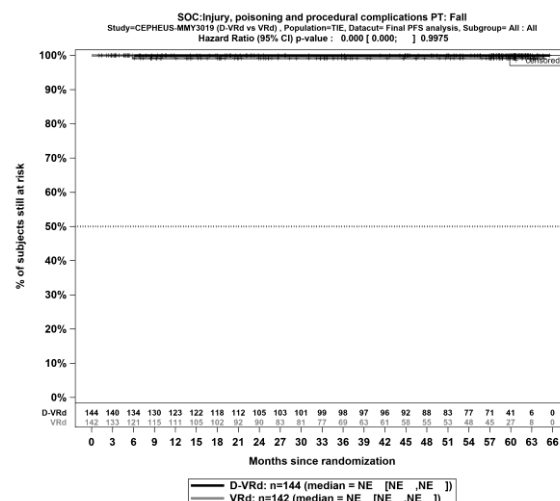
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Squamous cell carcinoma of the oral cavity, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



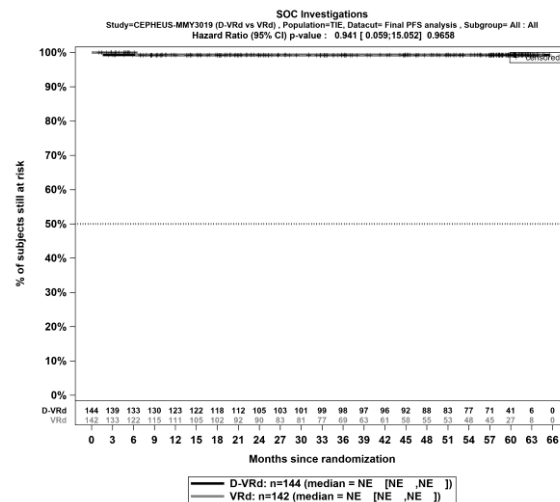
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Übergangszellkarzinom, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)

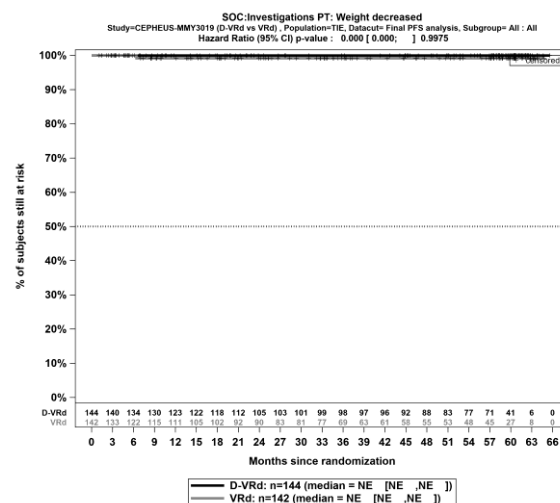
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



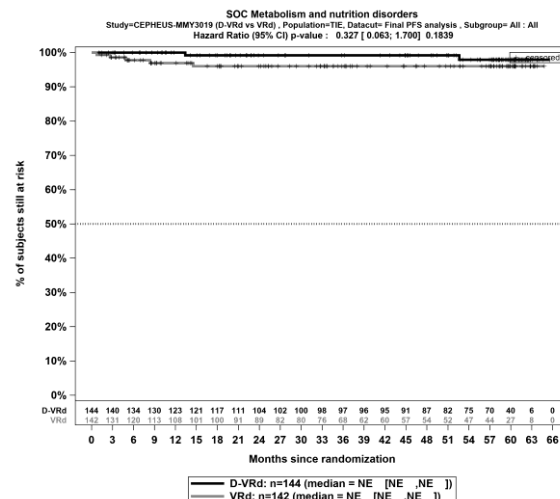
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Sturz, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



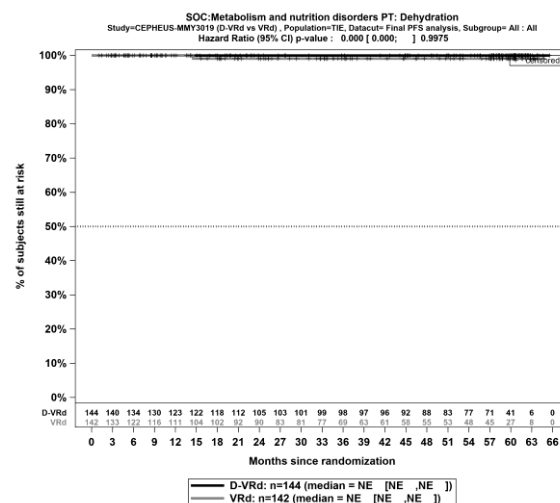
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Untersuchungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



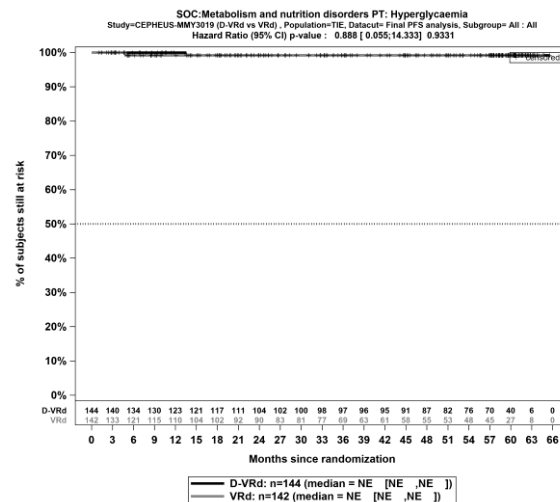
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Gewicht erniedrigt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



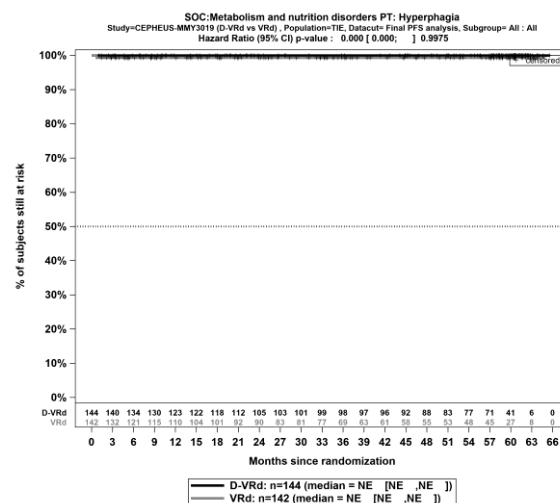
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



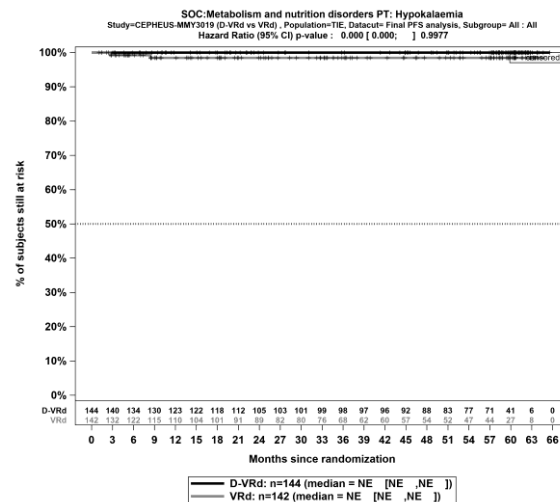
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Dehydration, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



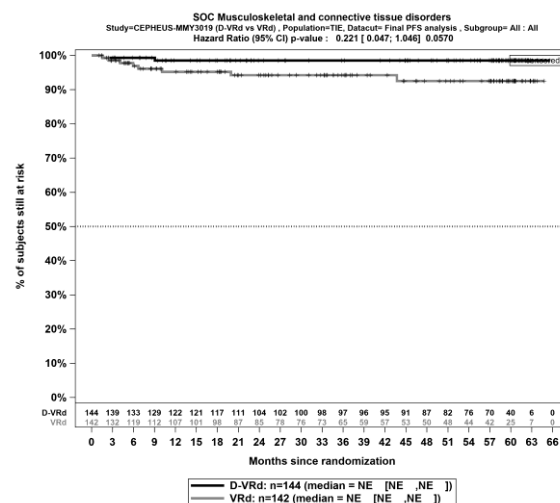
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hyperglykämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



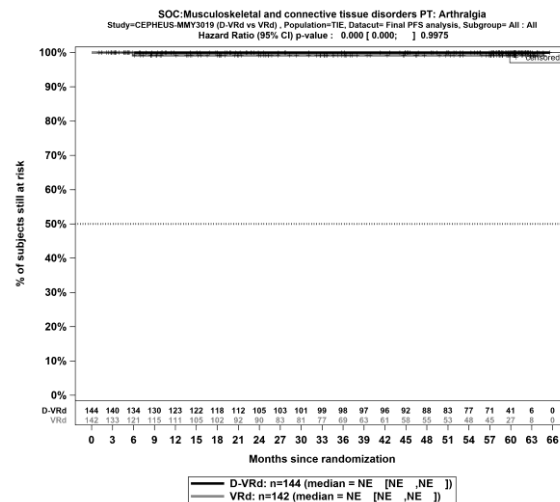
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hyperphagie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



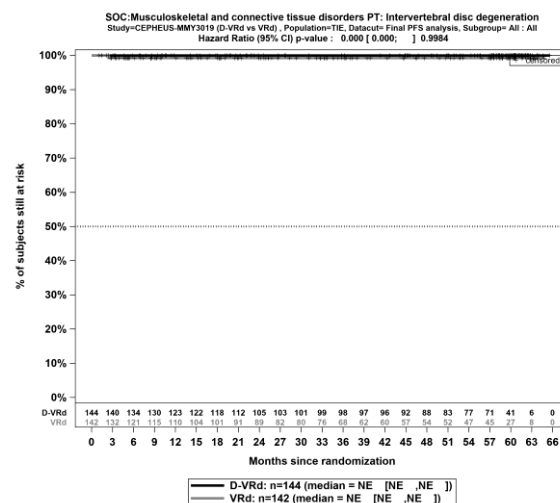
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hypokaliämie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



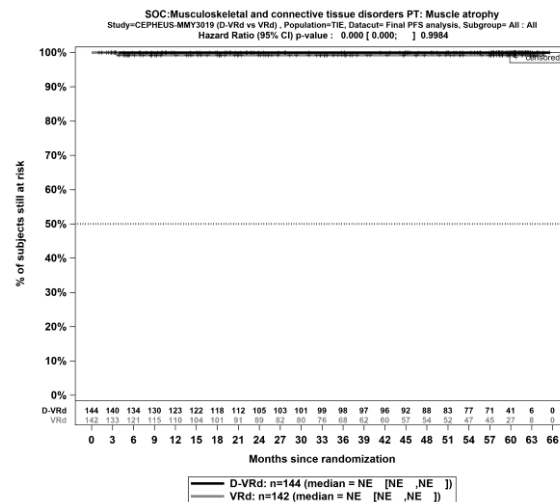
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



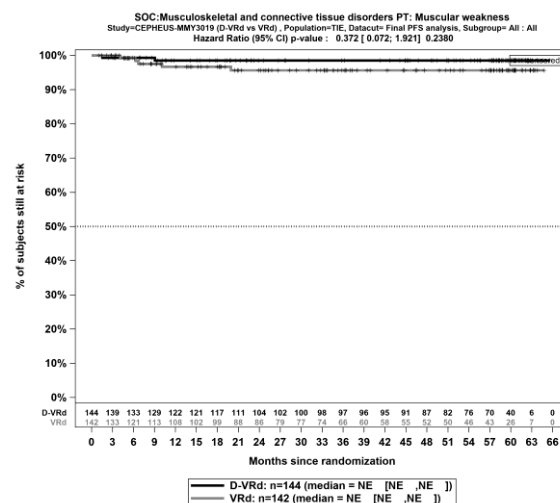
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Arthralgie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



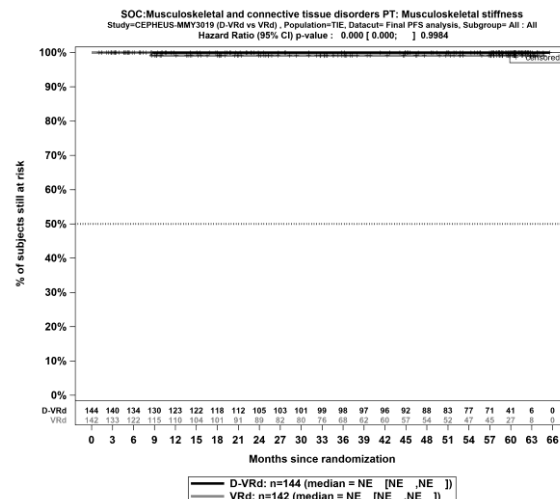
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Bandscheibendegeneration, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



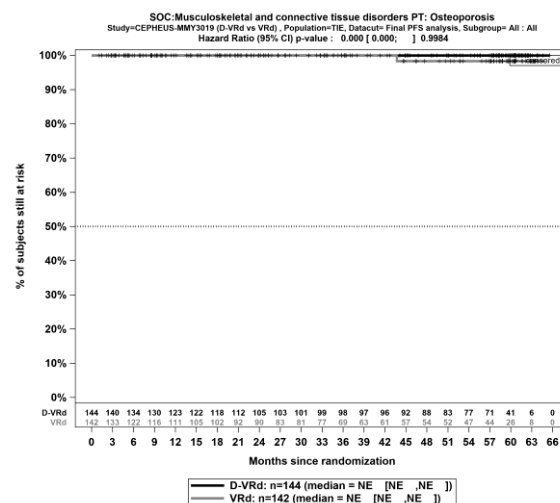
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Muskelatrophie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



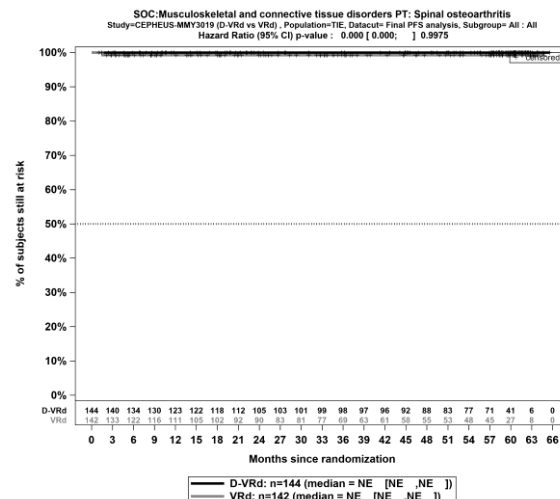
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Muskuläre Schwäche, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



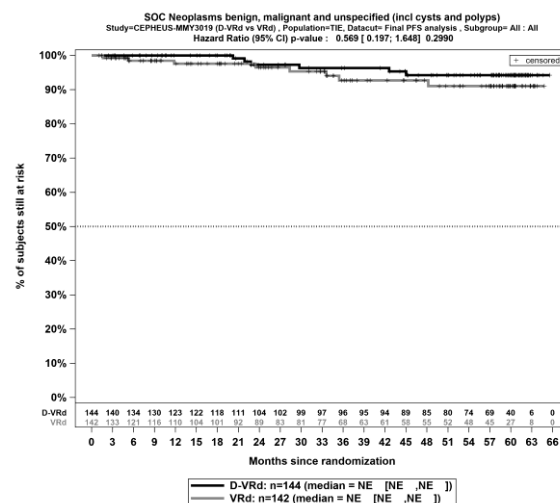
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Muskuloskelettale Steifigkeit, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



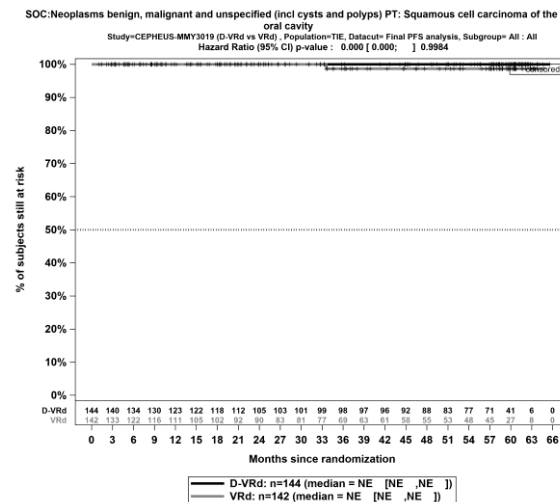
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Osteoporose, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



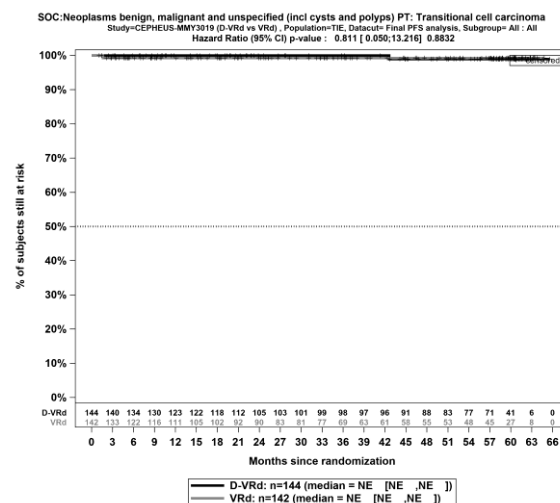
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Osteoarthritis der Wirbelsäule, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



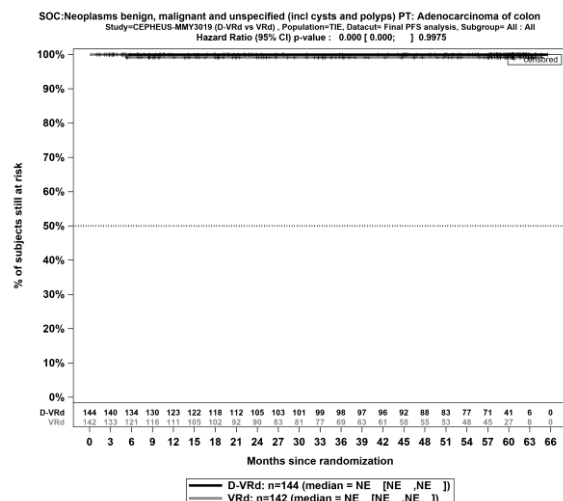
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



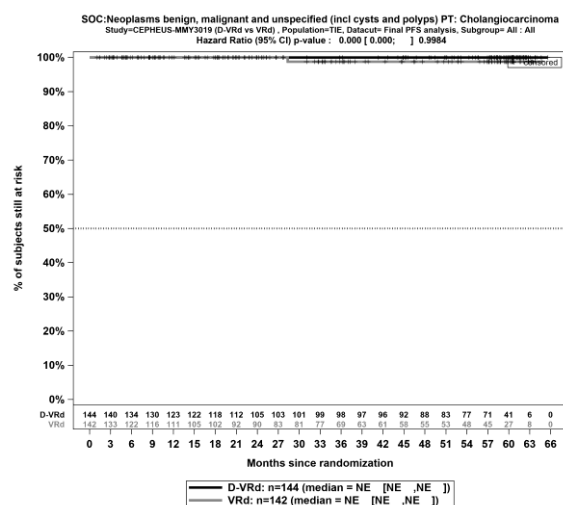
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Squamous cell carcinoma of the oral cavity, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



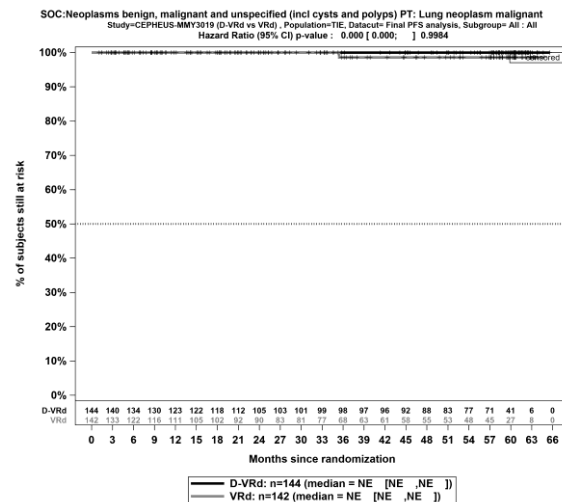
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Übergangszellkarzinom, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



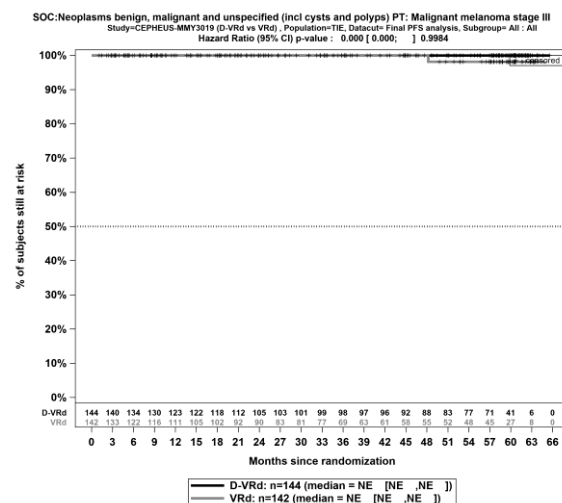
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Adenokarzinom des Kolons, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



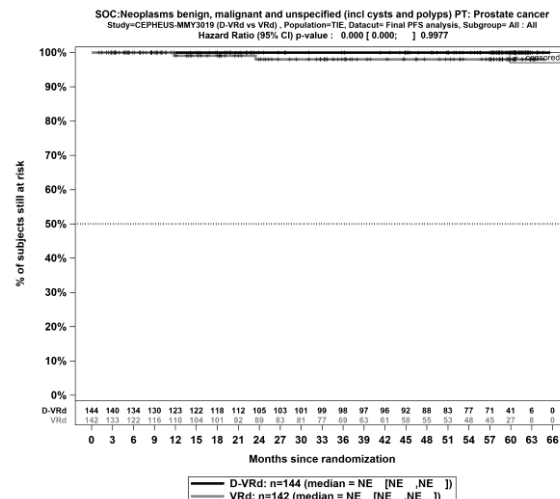
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Cholangiokarzinom, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



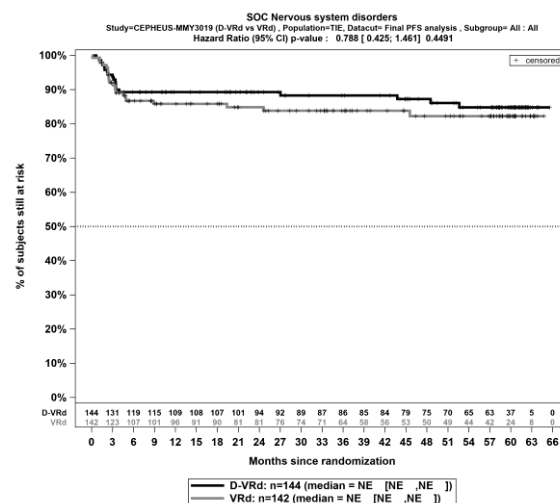
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neubildung der Lunge bösartig, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



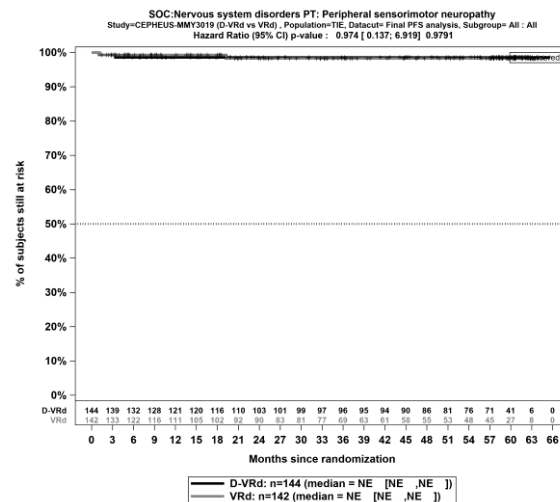
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Malignant melanoma stage III, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



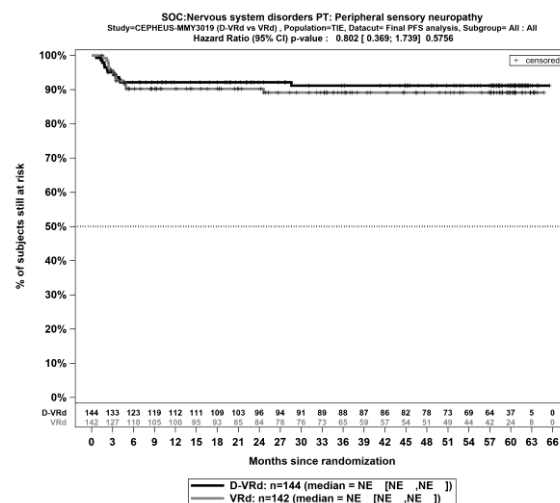
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Prostatakarzinom, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



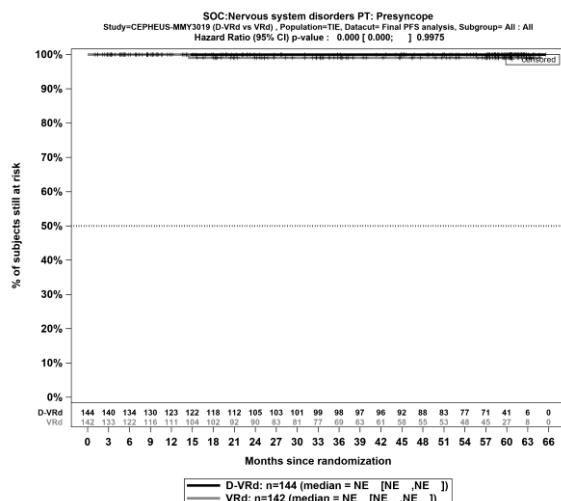
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Nervensystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



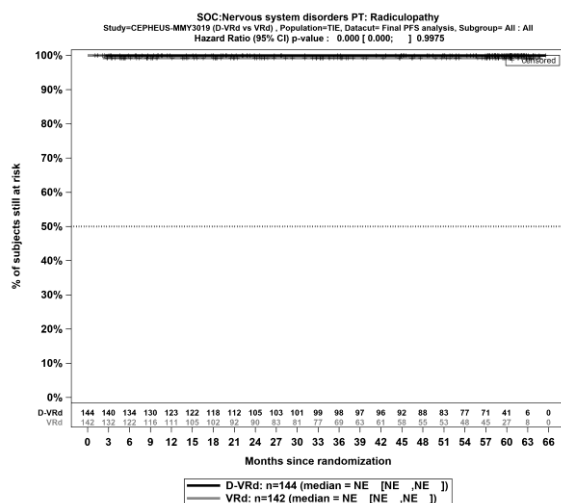
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere motorische Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



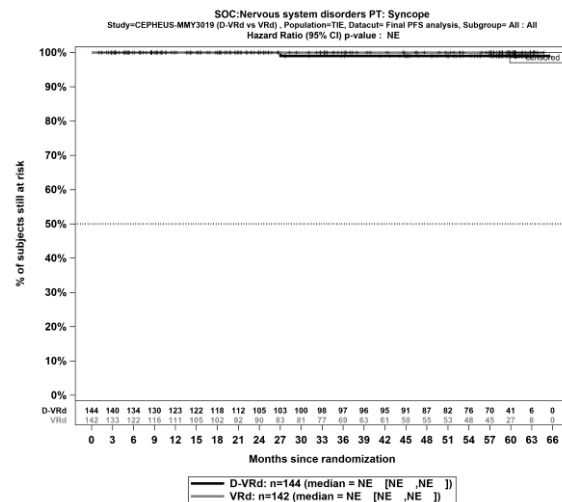
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere sensomotorische Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



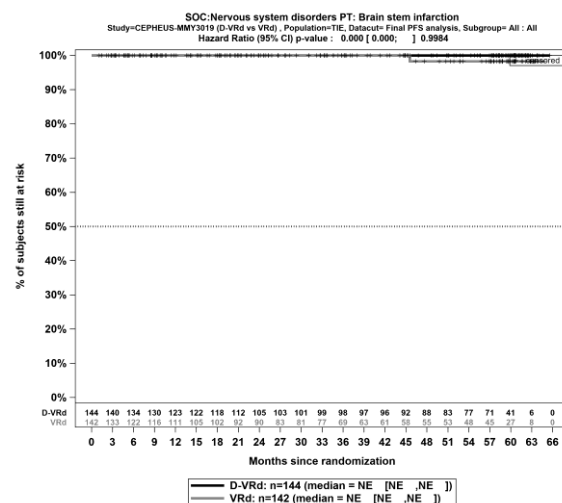
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere sensorische Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



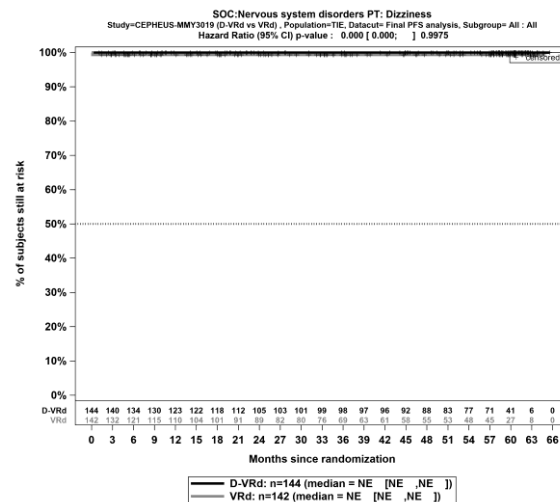
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Präsynkope, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



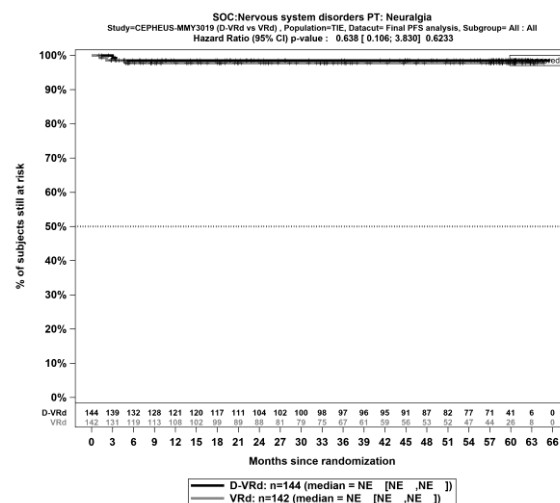
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Radikulopathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



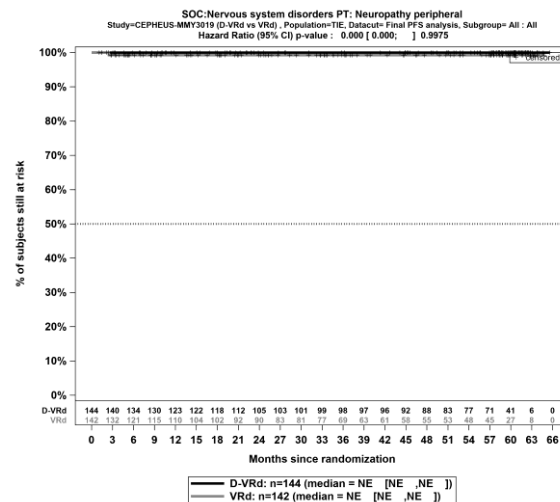
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hirnstamminfarkt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



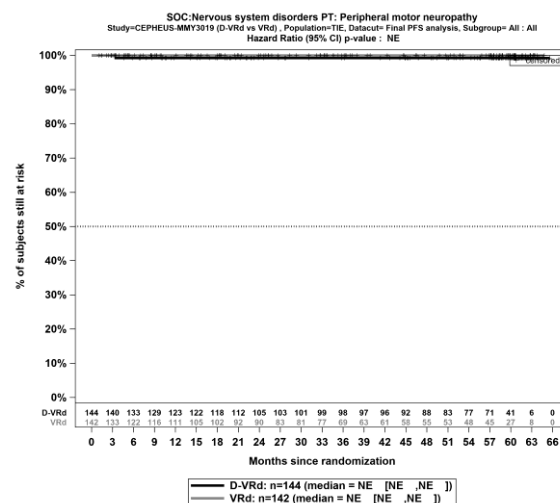
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schwindelgefühl, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



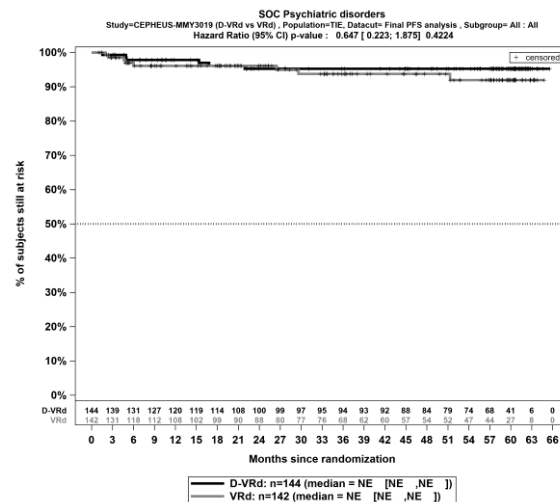
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hypästhesie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



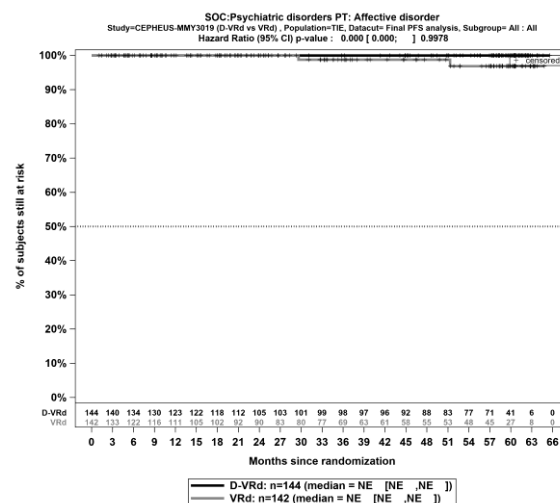
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neuralgie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



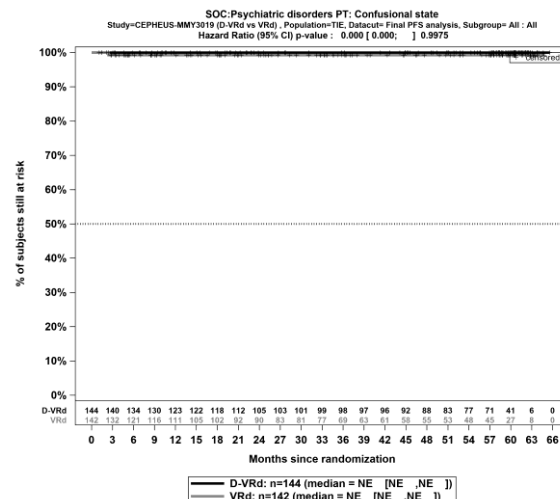
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere Neuropathie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



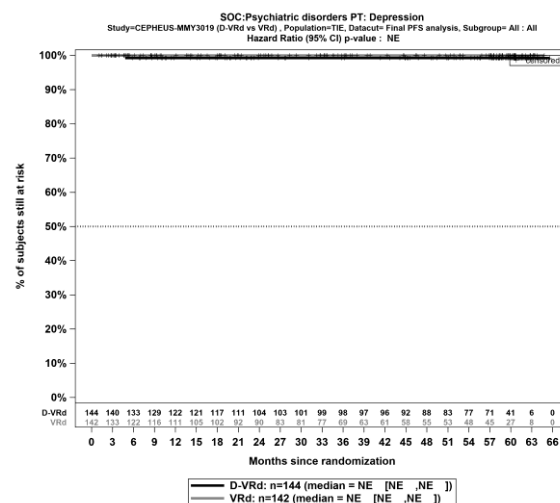
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Psychiatrische Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



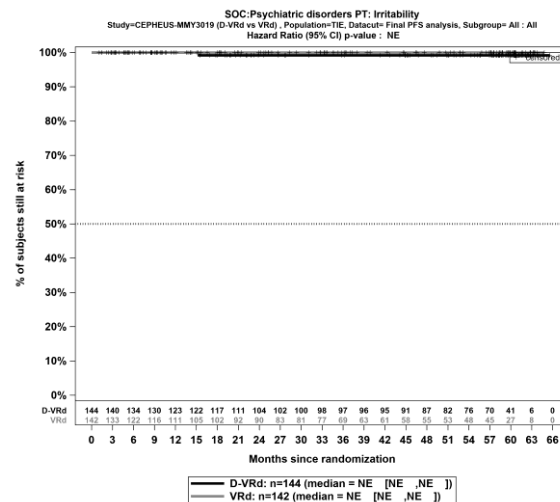
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Affekterkrankung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



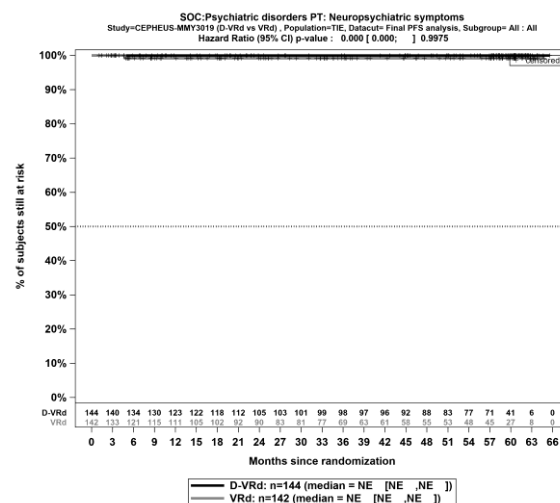
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Vollendeter Suizid, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



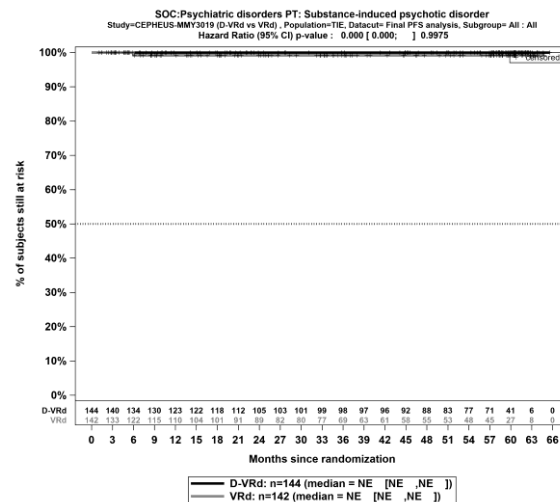
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Verwirrheitszustand, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



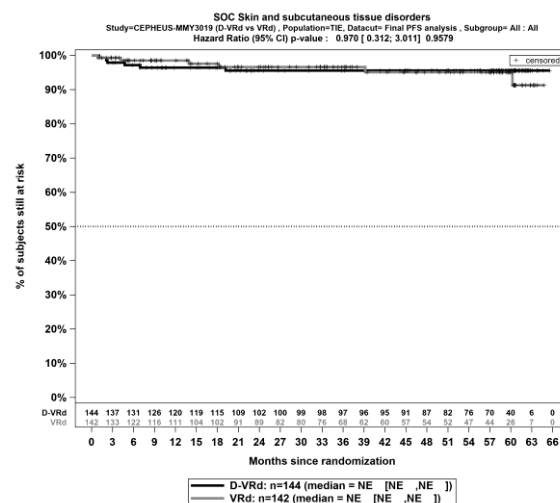
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schlaflosigkeit, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



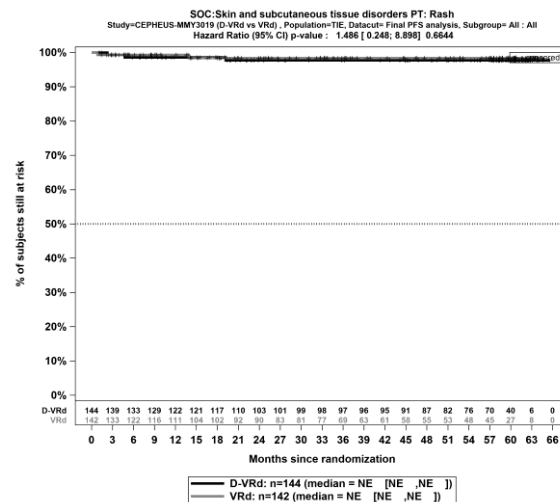
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Stimmungsänderung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



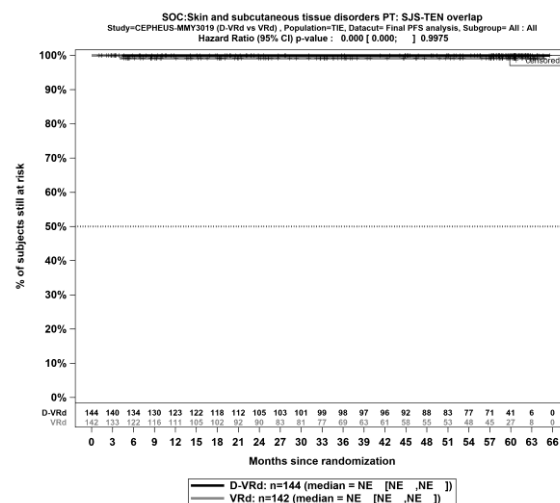
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neuropsychiatric symptoms, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



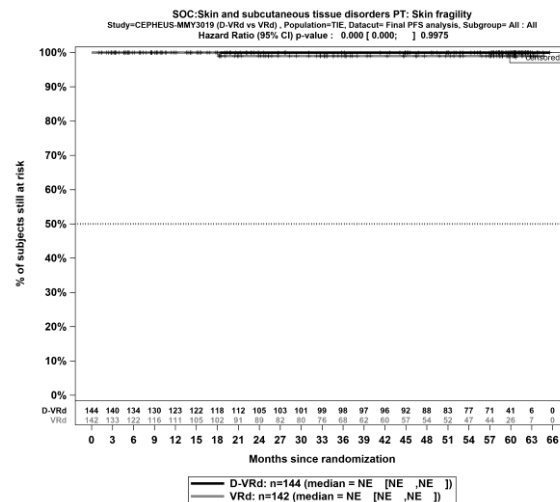
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



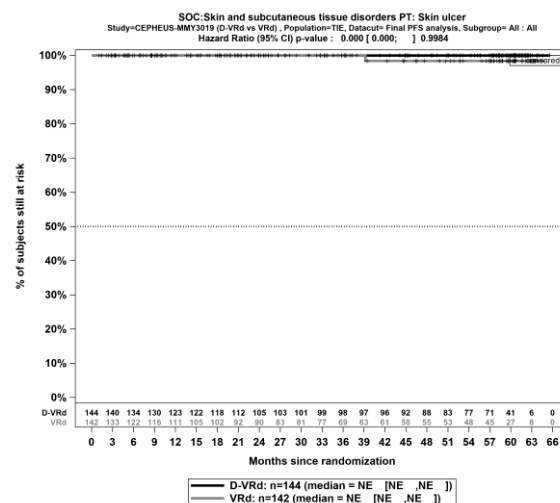
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ausschlag, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



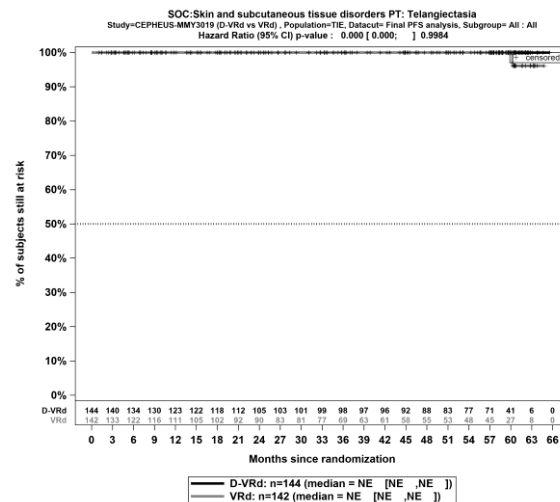
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT SJS-TEN overlap, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



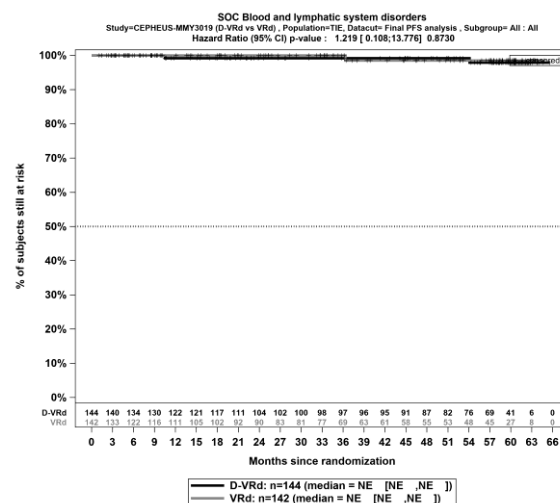
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hautfragilität, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



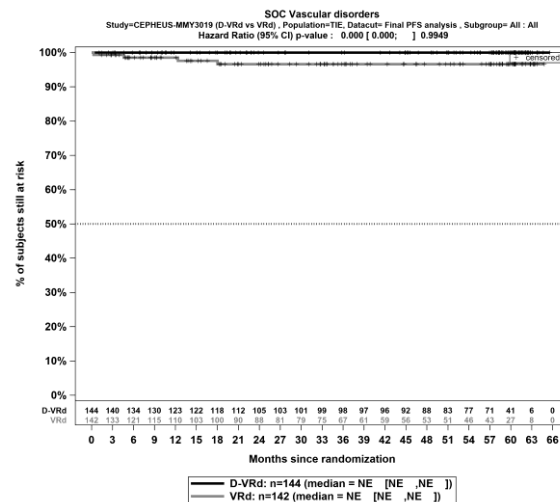
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hautulkus, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



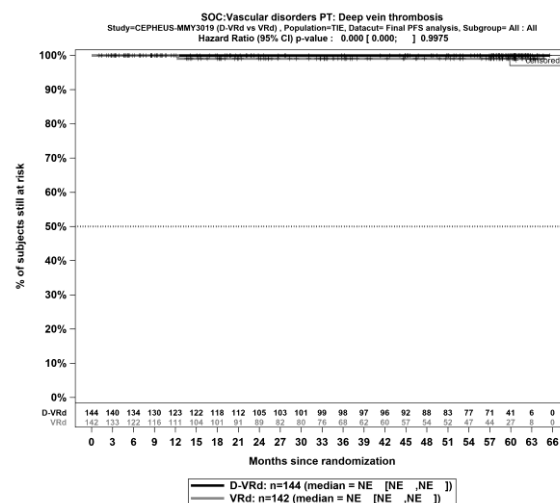
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Teleangiektasie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



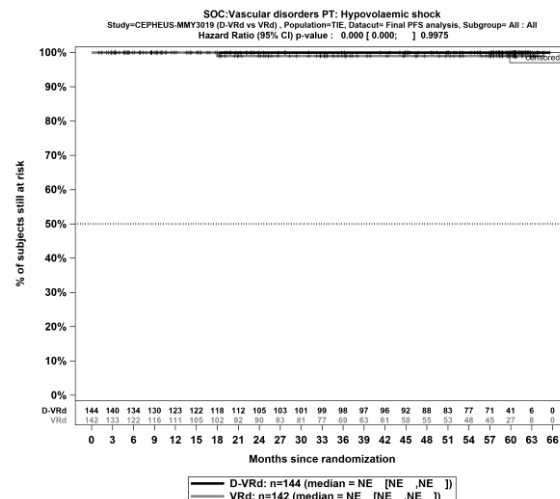
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



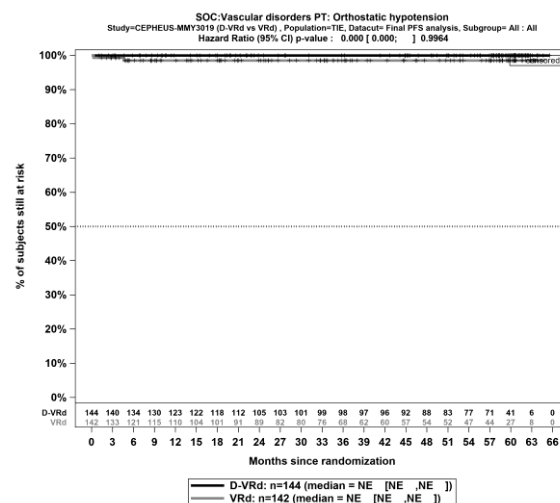
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Gefäßerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



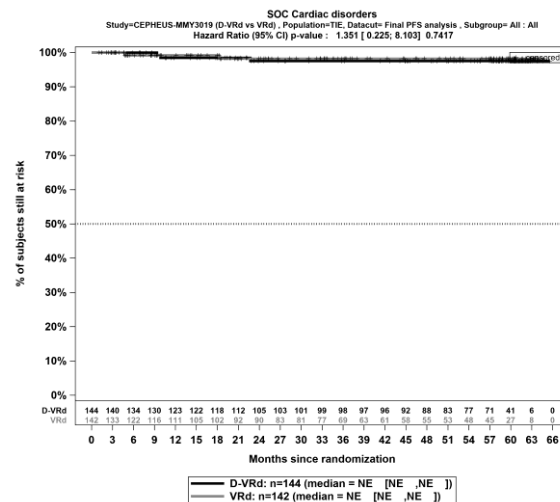
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Arterienthrombose, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



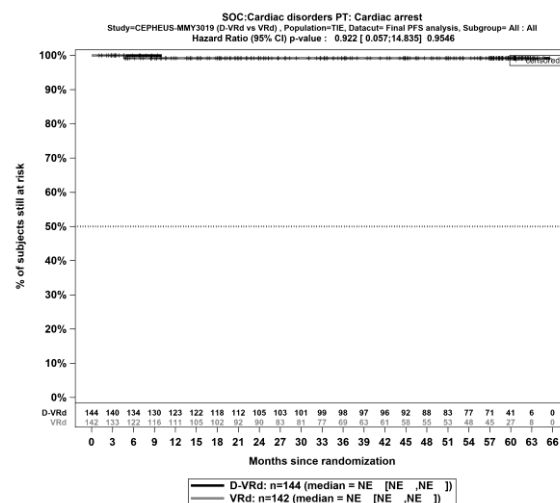
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Tiefe Beinvenenthrombose, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



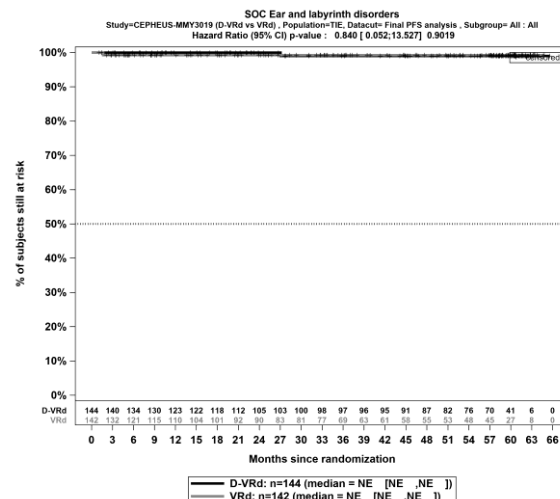
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Blutung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



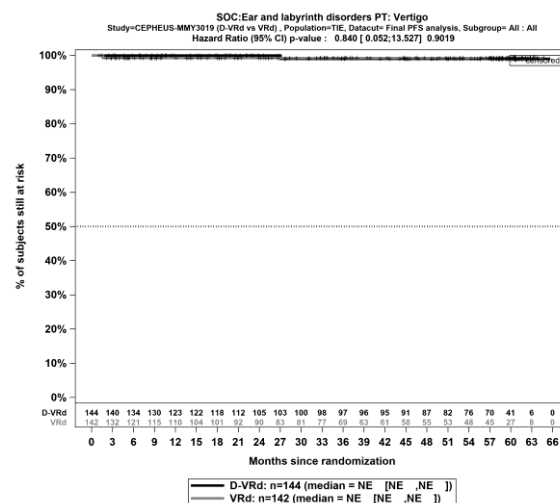
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Herzerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



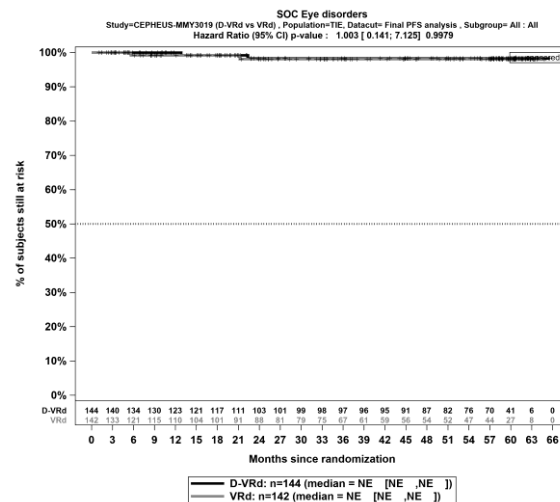
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Herzstillstand, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



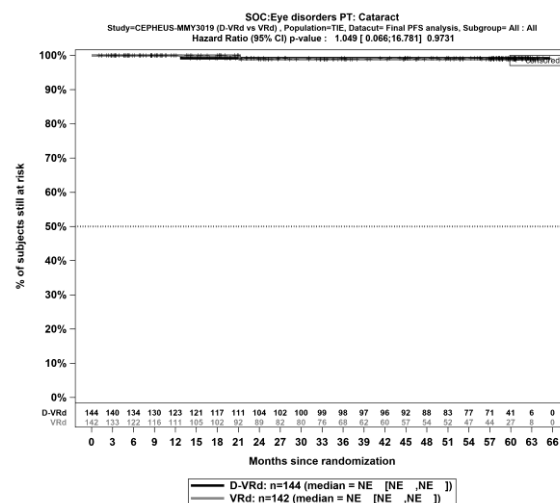
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



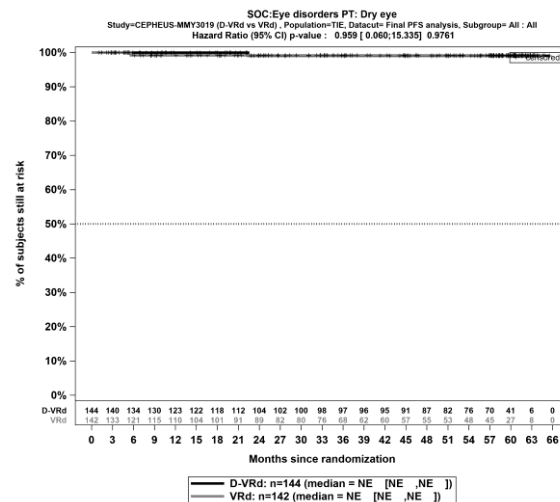
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Vertigo, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



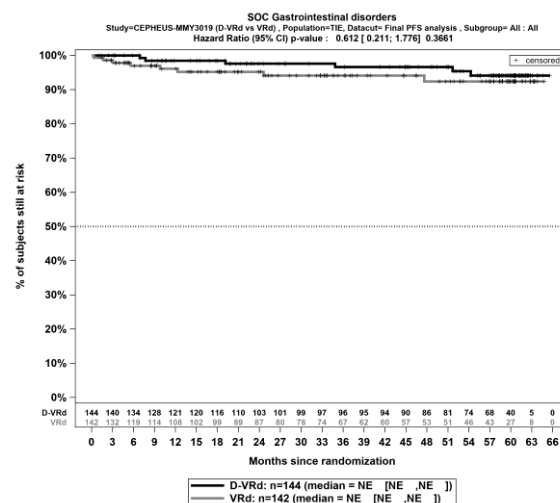
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Augenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



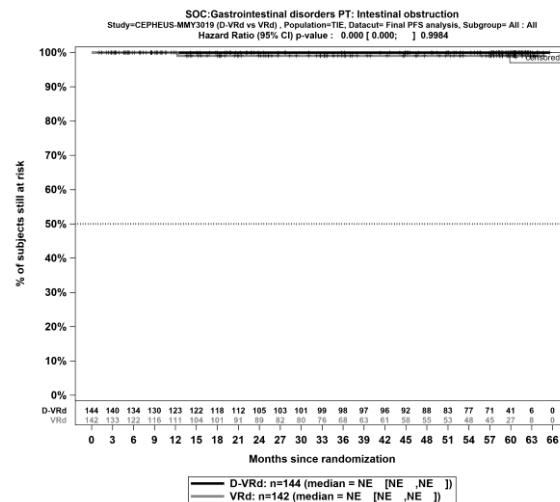
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Katarakt, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



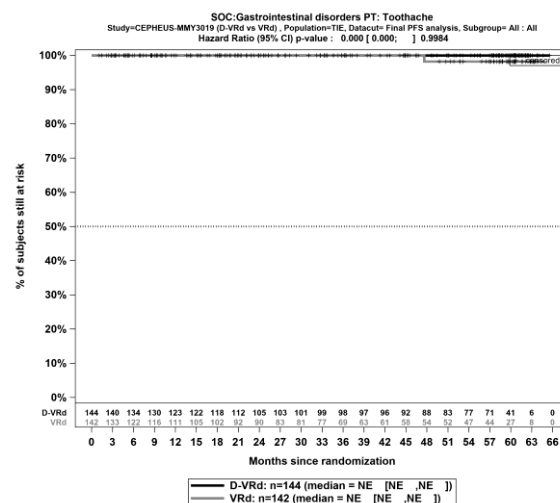
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Trockenes Auge, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



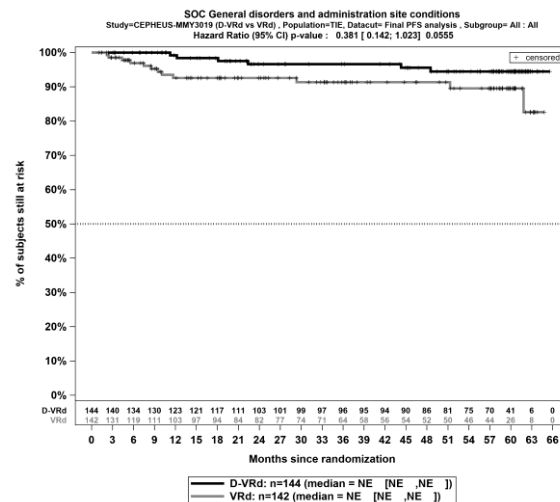
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



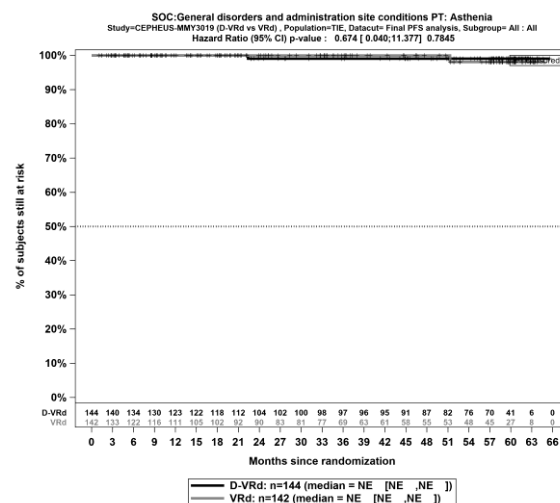
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Diarrhö, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



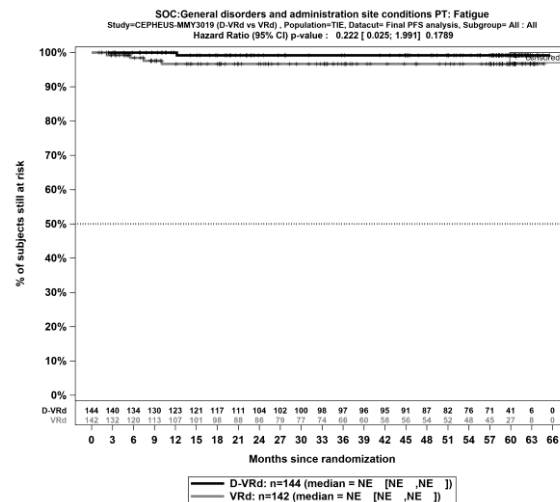
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Häufige Darmentleerungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



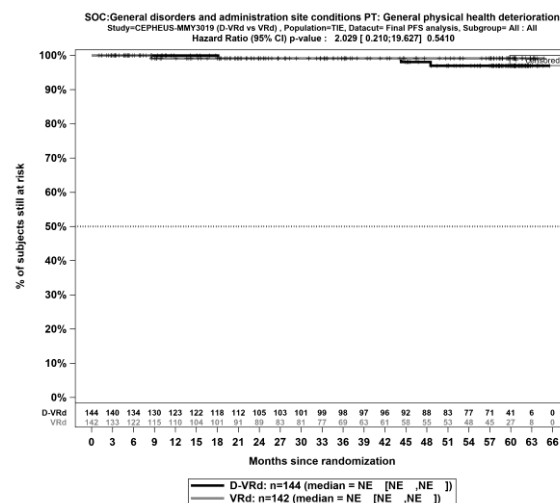
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



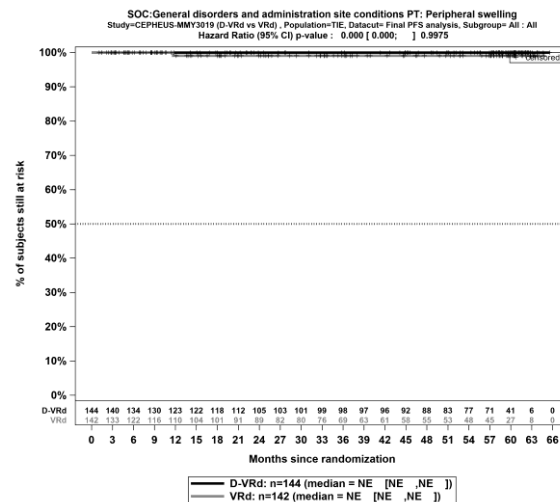
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Asthenie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



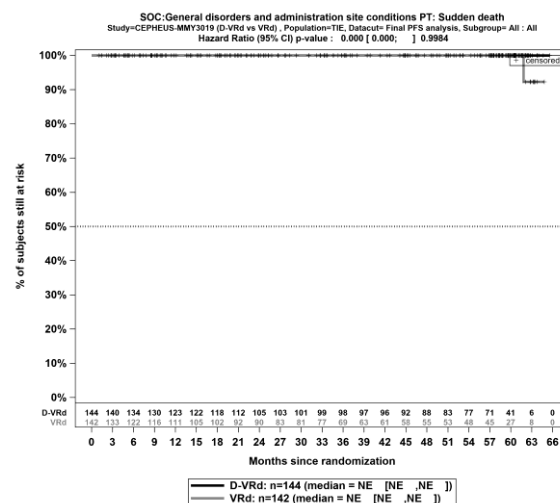
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ermüdung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



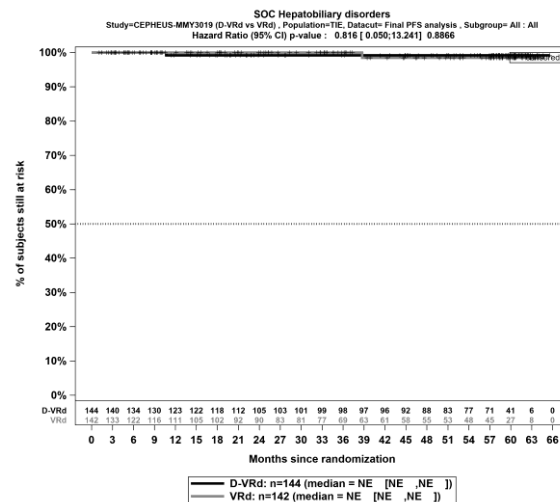
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



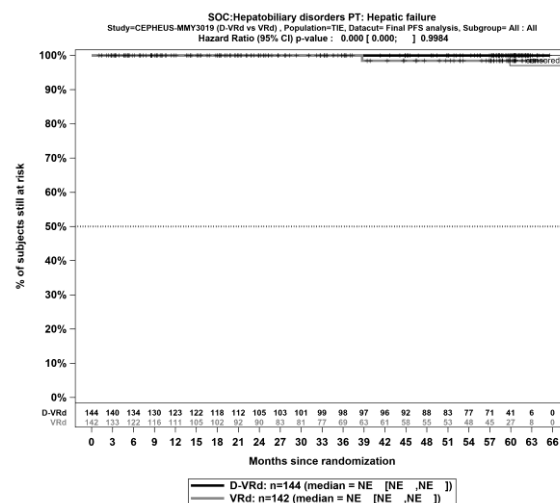
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ödem peripher, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



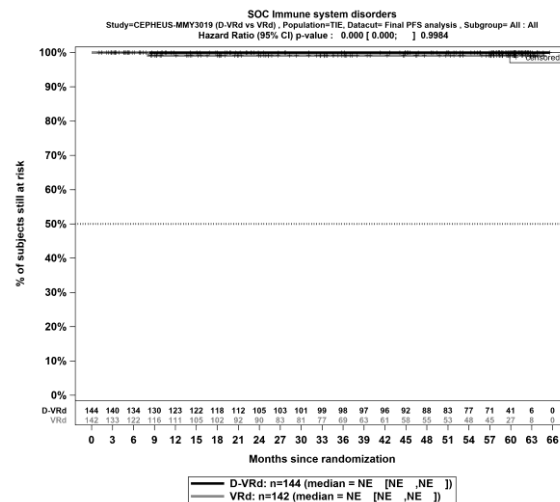
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere Schwellung, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



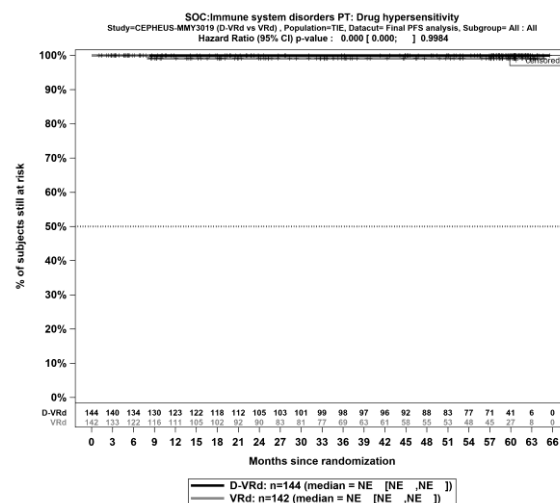
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Leber- und Gallenerkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



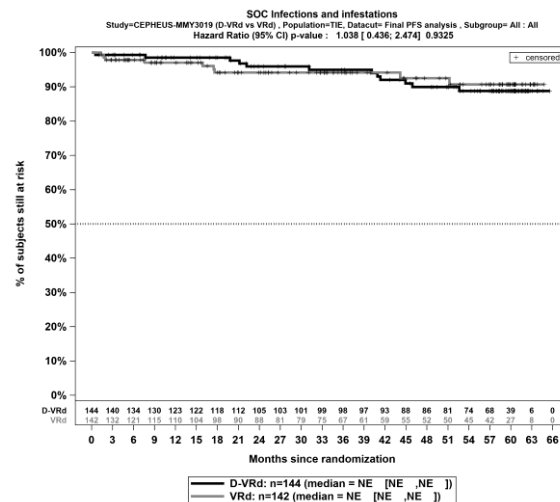
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Leberversagen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



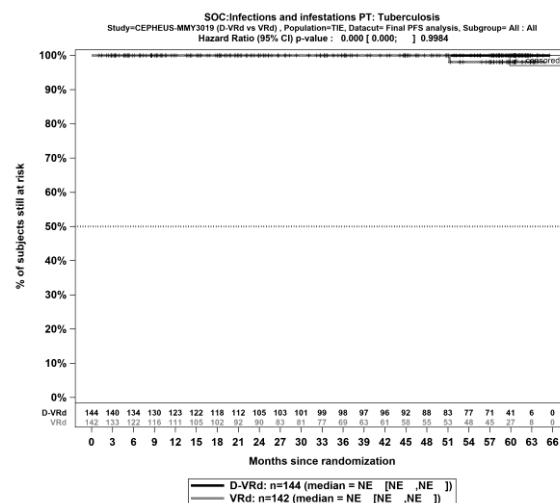
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Immunsystems, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



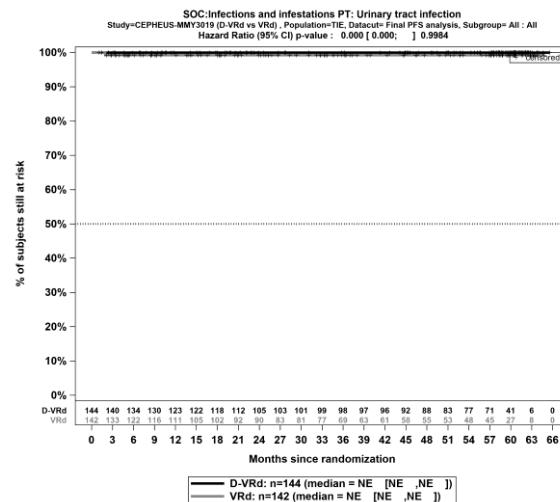
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Amyloidose, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



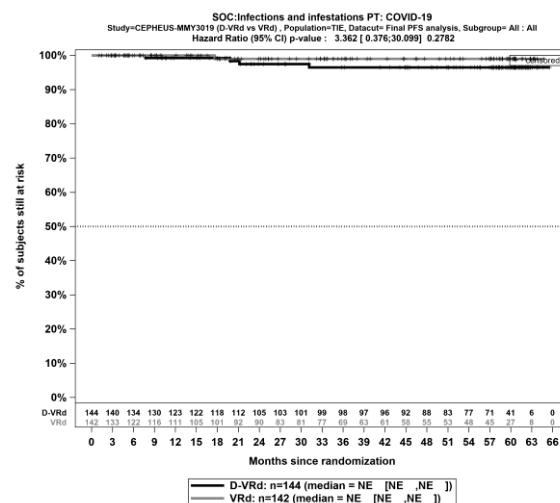
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



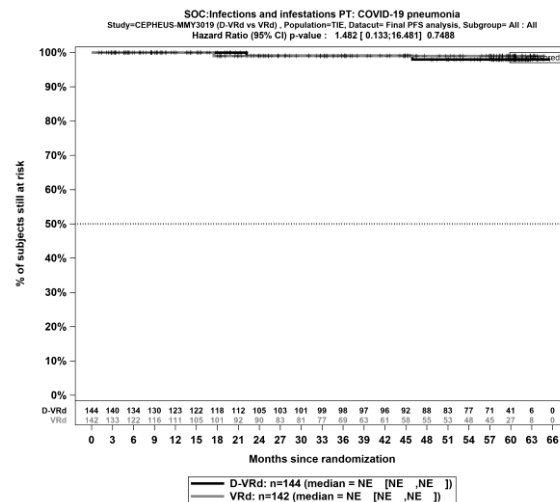
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Zahninfektion, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



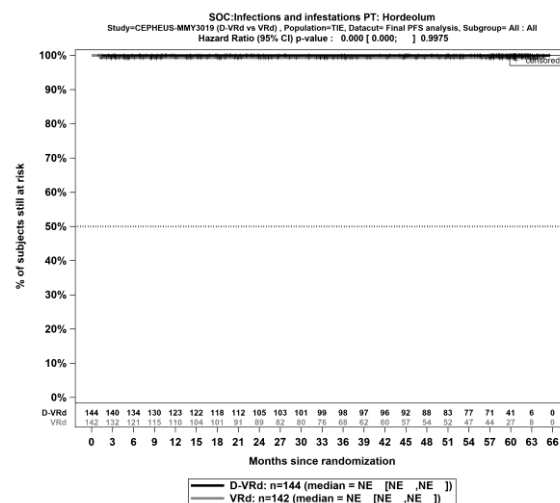
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Tuberkulose, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



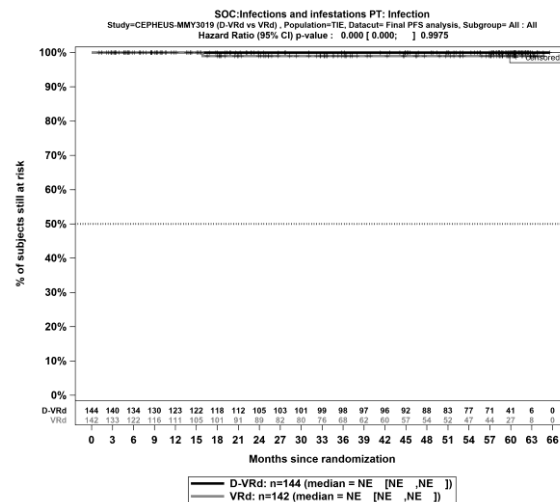
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT COVID-19, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



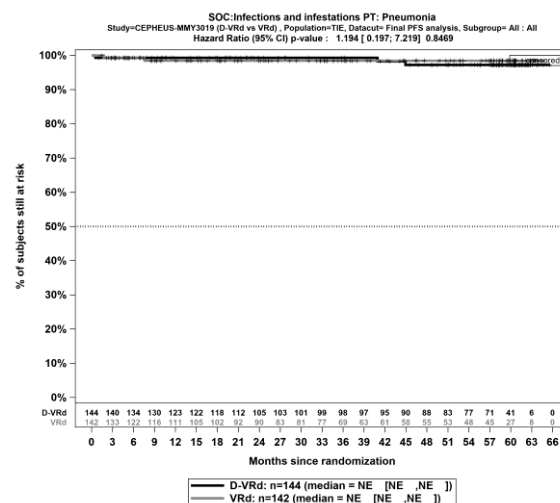
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT COVID-19-Lungenentzündung, Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hordeolum, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Infektion, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pneumonie, ASZT-ungeeignete Safety-Population, 2. Datenschnitt, Studie CEPHEUS

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht signifikant)

In diesem Anhang 4-H 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 4.2.5.5.3 beschrieben.

Mortalität**Gesamtüberleben**

Anhang 4-H Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt

Gesamtüberleben

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd
	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 (07.05.2024)					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	33/144 (22,9%)	NA [NA; NA]	47/145 (32,4%)	NA [61,86; NA]	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0702
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7613					
<70 Jahre	8/35 (22,9%)	NA [NA; NA]	10/35 (28,6%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,29; 1,89] p=0,5387
≥70 Jahre	25/109 (22,9%)	NA [NA; NA]	37/110 (33,6%)	NA [60,58; NA]	0,65 [0,39; 1,07] p=0,0918
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0339					
weiblich	22/79 (27,8%)	NA [NA; NA]	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,58; 2,16] p=0,7300
männlich	11/65 (16,9%)	NA [NA; NA]	32/82 (39,0%)	61,86 [60,58; NA]	0,40 [0,20; 0,80] p=0,0096
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7478					
weiß	27/122 (22,1%)	NA [NA; NA]	35/112 (31,3%)	NA [61,86; NA]	0,68 [0,41; 1,12] p=0,1307
andere	4/12 (33,3%)	NA [31,18; NA]	8/22 (36,4%)	NA [35,98; NA]	0,85 [0,26; 2,81] p=0,7868
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9350					
Stadium I	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	10/48 (20,8%)	NA [60,58; NA]	0,76 [0,30; 1,92] p=0,5540
Stadium II	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	19/57 (33,3%)	NA [61,86; NA]	0,66 [0,32; 1,35] p=0,2562
Stadium III	13/40 (32,5%)	NA [53,39; NA]	18/40 (45,0%)	NA [25,53; NA]	0,61 [0,30; 1,25] p=0,1811

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd
	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
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7294					
Standardrisiko	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	30/111 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2251
Hochrisiko	8/20 (40,0%)	NA [13,96; NA]	9/18 (50,0%)	61,86 [7,59; NA]	0,86 [0,33; 2,27] p=0,7635
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9699					
normal	29/131 (22,1%)	NA [NA; NA]	37/127 (29,1%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,44; 1,16] p=0,1690
beeinträchtigt	4/13 (30,8%)	NA [6,24; NA]	10/18 (55,6%)	57,33 [12,09; NA]	0,77 [0,24; 2,52] p=0,6698
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6603					
≤65kg	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,20; 1,31] p=0,1654
>65 - ≤85	20/69 (29,0%)	NA [NA; NA]	23/64 (35,9%)	NA [60,58; NA]	0,82 [0,45; 1,49] p=0,5096
>85 kg	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	12/34 (35,3%)	61,86 [46,69; NA]	0,58 [0,22; 1,56] p=0,2807
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1502					
ECOG-PS 0	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	15/57 (26,3%)	NA [60,58; NA]	0,34 [0,12; 0,94] p=0,0373
ECOG-PS ≥1	28/92 (30,4%)	NA [NA; NA]	32/88 (36,4%)	61,86 [61,86; NA]	0,79 [0,48; 1,32] p=0,3737
Gesamtüberleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2159					
Europa	23/96 (24,0%)	NA [NA; NA]	27/90 (30,0%)	NA [60,58; NA]	0,77 [0,44; 1,34] p=0,3527
Nordamerika	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	11/28 (39,3%)	61,86 [49,28; NA]	0,30 [0,10; 0,94] p=0,0388
andere	6/17 (35,3%)	NA [28,95; NA]	9/27 (33,3%)	NA [38,73; NA]	1,10 [0,39; 3,09] p=0,8559
Gesamtüberleben, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8433					
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	26/111 (23,4%)	NA [NA; NA]	38/116 (32,8%)	44,45 [28,53; 57,33]	0,688 [0,42; 1,13] p=0,1418
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	9/29 (31,0%)	13,41 [4,80; NA]	0,614 [0,23; 1,65] p=0,3332

Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle

Anhang 4-H Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt

Gesamtüberleben – ohne COVID19-Todesfälle

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd
	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 (07.05.2024)					
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19					
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	26/144 (18,1%)	NA [NA; NA]	44/145 (30,3%)	NA [61,86; NA]	0,56 [0,34; 0,90] p=0,0175
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,6937					
<70 Jahre	7/35 (20,0%)	NA [NA; NA]	10/35 (28,6%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,25; 1,72] p=0,3886
≥70 Jahre	19/109 (17,4%)	NA [NA; NA]	34/110 (30,9%)	NA [61,86; NA]	0,53 [0,30; 0,94] p=0,0287
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0107					
weiblich	20/79 (25,3%)	NA [NA; NA]	15/63 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,52; 2,00] p=0,9512
männlich	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	29/82 (35,4%)	NA [60,58; NA]	0,24 [0,10; 0,59] p=0,0016
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6697					
weiß	22/122 (18,0%)	NA [NA; NA]	32/112 (28,6%)	NA [61,86; NA]	0,61 [0,35; 1,04] p=0,0711
andere	2/12 (16,7%)	NA [36,11; NA]	8/22 (36,4%)	NA [35,98; NA]	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2863
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8533					
Stadium I	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	9/48 (18,8%)	NA [60,58; NA]	0,42 [0,13; 1,35] p=0,1456
Stadium II	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	18/57 (31,6%)	NA [61,86; NA]	0,64 [0,30; 1,35] p=0,2402
Stadium III	11/40 (27,5%)	NA [NA; NA]	17/40 (42,5%)	NA [25,86; NA]	0,55 [0,26; 1,18] p=0,1245
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4613					
Standardrisiko	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	27/111 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,30; 1,06] p=0,0740

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd
	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
Hochrisiko	8/20 (40,0%)	NA [13,96; NA]	9/18 (50,0%)	61,86 [7,59; NA]	0,86 [0,33; 2,27] p=0,7635
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8092					
normal	23/131 (17,6%)	NA [NA; NA]	34/127 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0711
beeinträchtigt	3/13 (23,1%)	NA [6,24; NA]	10/18 (55,6%)	57,33 [12,09; NA]	0,58 [0,15; 2,13] p=0,4092
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7716					
<=65kg	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,14; 1,17] p=0,0935
>65 - <=85	15/69 (21,7%)	NA [NA; NA]	22/64 (34,4%)	NA [60,58; NA]	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1851
>85 kg	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	11/34 (32,4%)	61,86 [49,28; NA]	0,64 [0,23; 1,73] p=0,3733
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0718					
ECOG-PS 0	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	15/57 (26,3%)	NA [60,58; NA]	0,20 [0,06; 0,71] p=0,0122
ECOG-PS >=1	23/92 (25,0%)	NA [NA; NA]	29/88 (33,0%)	61,86 [61,86; NA]	0,72 [0,42; 1,25] p=0,2439
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2734					
Europa	20/96 (20,8%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,42; 1,37] p=0,3518
Nordamerika	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	11/28 (39,3%)	61,86 [49,28; NA]	0,30 [0,10; 0,94] p=0,0388
andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	9/27 (33,3%)	NA [38,73; NA]	0,37 [0,08; 1,73] p=0,2067
Gesamtüberleben, zensiert für COVID-19, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8308					
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	19/111 (17,1%)	NA [NA; NA]	35/116 (30,2%)	NA [61,86; NA]	0,55 [0,31; 0,96] p=0,0338
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	9/29 (31,0%)	NA [34,60; NA]	0,61 [0,23; 1,65] p=0,3332

Morbidität**MRD-Negativitätsrate und Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-5}**

Anhang 4-H Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}*

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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 (07.05.2024)					
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}					
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	87/144 (60,4%)	57/145 (39,3%)	2,37 [1,47; 3,80] p=0,0004	1,53 [1,21; 1,95] p=0,0005	21,00% [9,80%; 32,20%] p=0,0002
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,2789					
<70 Jahre	26/35 (74,3%)	15/35 (42,9%)	3,85 [1,40; 10,59] p=0,0081	1,73 [1,13; 2,66] p=0,0120	31,40% [9,60%; 53,30%] p=0,0049
≥70 Jahre	61/109 (56,0%)	42/110 (38,2%)	2,06 [1,20; 3,53] p=0,0085	1,47 [1,10; 1,96] p=0,0098	17,80% [4,80%; 30,80%] p=0,0074
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0914					
weiblich	45/79 (57,0%)	29/63 (46,0%)	1,55 [0,80; 3,02] p=0,1968	1,24 [0,89; 1,72] p=0,2043	10,90% [-5,50%; 27,40%] p=0,1929
männlich	42/65 (64,6%)	28/82 (34,1%)	3,52 [1,78; 6,97] p=0,0003	1,89 [1,33; 2,69] p=0,0004	30,50% [15,00%; 46,00%] p=0,0001
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1507					
weiß	73/122 (59,8%)	47/112 (42,0%)	2,06 [1,22; 3,47] p=0,0064	1,43 [1,10; 1,85] p=0,0079	17,90% [5,30%; 30,50%] p=0,0055
andere	10/12 (83,3%)	9/22 (40,9%)	7,22 [1,27; 41,14] p=0,0190	2,04 [1,16; 3,58] p=0,0131	42,40% [13,00%; 71,90%] p=0,0047
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5}, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7205					
Stadium I	33/50 (66,0%)	20/48 (41,7%)	2,72 [1,20; 6,17] p=0,0162	1,58 [1,07; 2,34] p=0,0206	24,30% [5,20%; 43,50%] p=0,0128

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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
Stadium II	32/54 (59,3%)	25/57 (43,9%)	1,86 [0,88; 3,96] p=0,1063	1,35 [0,94; 1,95] p=0,1087	15,40% [-3,00%; 33,80%] p=0,1005
Stadium III	22/40 (55,0%)	12/40 (30,0%)	2,85 [1,14; 7,15] p=0,0246	1,83 [1,06; 3,18] p=0,0308	25,00% [4,00%; 46,00%] p=0,0194
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1654					
Standardrisiko	66/105 (62,9%)	43/111 (38,7%)	2,68 [1,54; 4,64] p=0,0004	1,62 [1,23; 2,14] p=0,0006	24,10% [11,20%; 37,10%] p=0,0003
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	9/18 (50,0%)	1,00 [0,28; 3,57] p=1,0000	1,00 [0,53; 1,89] p=1,0000	0,00% [-31,80%; 31,80%] p=1,0000
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0186					
normal	83/131 (63,4%)	48/127 (37,8%)	2,85 [1,72; 4,71] p<0,0001	1,68 [1,29; 2,17] p<0,0001	25,60% [13,80%; 37,40%] p<0,0001
beeinträchtigt	4/13 (30,8%)	9/18 (50,0%)	0,44 [0,10; 1,99] p=0,2922	0,61 [0,24; 1,57] p=0,3099	-19,20% [-53,30%; 14,90%] p=0,2690
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3470					
≤65kg	31/46 (67,4%)	19/47 (40,4%)	3,05 [1,30; 7,11] p=0,0095	1,67 [1,12; 2,49] p=0,0125	27,00% [7,50%; 46,50%] p=0,0067
>65 - ≤85	39/69 (56,5%)	20/64 (31,3%)	2,86 [1,40; 5,83] p=0,0035	1,81 [1,19; 2,75] p=0,0055	25,30% [9,00%; 41,60%] p=0,0024
>85 kg	17/29 (58,6%)	18/34 (52,9%)	1,26 [0,46; 3,42] p=0,6537	1,11 [0,71; 1,72] p=0,6501	5,70% [-18,90%; 30,20%] p=0,6503
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3226					
ECOG-PS 0	30/52 (57,7%)	25/57 (43,9%)	1,75 [0,82; 3,73] p=0,1510	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1516	13,80% [-4,80%; 32,40%] p=0,1451
ECOG-PS ≥1	57/92 (62,0%)	32/88 (36,4%)	2,85 [1,56; 5,22] p=0,0006	1,70 [1,24; 2,35] p=0,0011	25,60% [11,50%; 39,70%] p=0,0004

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1533					
Europa	54/96 (56,3%)	37/90 (41,1%)	1,84 [1,03; 3,30] p=0,0395	1,37 [1,01; 1,85] p=0,0431	15,10% [0,90%; 29,30%] p=0,0367
Nordamerika	20/31 (64,5%)	12/28 (42,9%)	2,42 [0,85; 6,92] p=0,0983	1,50 [0,91; 2,48] p=0,1096	21,70% [-3,20%; 46,60%] p=0,0881
andere	13/17 (76,5%)	8/27 (29,6%)	7,72 [1,92; 31,06] p=0,0028	2,58 [1,36; 4,89] p=0,0036	46,80% [20,30%; 73,40%] p=0,0005
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3087					
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	62/111 (55,9%)	44/116 (37,9%)	2,07 [1,22; 3,52] p= 0,0069	1,47 [1,107; 1,959] p= 0,0079	17,9% [5,1%; 30,7%] p=0,0060
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	25/33 (75,8%)	13/29 (44,8%)	3,846 [1,30; 11,34] p= 0,0133	1,69 [1,08; 2,64] p= 0,0216	30,9% [7,7%; 54,2%] p=0,0092
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	37/144 (25,7%)	21/145 (14,5%)	2,04 [1,13; 3,68] p=0,0181	1,77 [1,09; 2,88] p=0,0205	11,20% [2,00%; 20,40%] p=0,0166
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3977					
<70 Jahre	12/35 (34,3%)	5/35 (14,3%)	3,13 [0,97; 10,15] p=0,0527	2,40 [0,94; 6,10] p=0,0656	20,00% [0,50%; 39,50%] p=0,0448
≥70 Jahre	25/109 (22,9%)	16/110 (14,5%)	1,75 [0,87; 3,50] p=0,1123	1,58 [0,89; 2,79] p=0,1166	8,40% [-1,90%; 18,70%] p=0,1097
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0201					
weiblich	12/79 (15,2%)	10/63 (15,9%)	0,95 [0,38; 2,37] p=0,9113	0,96 [0,44; 2,07] p=0,9110	-0,70% [-12,70%; 11,30%] p=0,9112
männlich	25/65 (38,5%)	11/82 (13,4%)	4,03 [1,80; 9,05] p=0,0005	2,87 [1,53; 5,38] p=0,0010	25,00% [11,10%; 39,00%] p=0,0004

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5650					
weiß	32/122 (26,2%)	18/112 (16,1%)	1,86 [0,97; 3,54] p=0,0588	1,63 [0,97; 2,74] p=0,0635	10,20% [-0,20%; 20,50%] p=0,0545
andere	4/12 (33,3%)	3/22 (13,6%)	3,17 [0,57; 17,50] p=0,1811	2,44 [0,65; 9,16] p=0,1849	19,70% [-10,60%; 50,00%] p=0,2024
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5038					
Stadium I	16/50 (32,0%)	6/48 (12,5%)	3,29 [1,16; 9,33] p=0,0214	2,56 [1,09; 5,99] p=0,0303	19,50% [3,50%; 35,50%] p=0,0166
Stadium II	13/54 (24,1%)	9/57 (15,8%)	1,69 [0,66; 4,36] p=0,2760	1,52 [0,71; 3,27] p=0,2793	8,30% [-6,50%; 23,10%] p=0,2732
Stadium III	8/40 (20,0%)	6/40 (15,0%)	1,42 [0,44; 4,53] p=0,5587	1,33 [0,51; 3,50] p=0,5584	5,00% [-11,60%; 21,60%] p=0,5553
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1373					
Standardrisiko	29/105 (27,6%)	16/111 (14,4%)	2,27 [1,15; 4,48] p=0,0172	1,92 [1,11; 3,32] p=0,0202	13,20% [2,40%; 24,00%] p=0,0162
Hochrisiko	4/20 (20,0%)	5/18 (27,8%)	0,65 [0,14; 2,93] p=0,5785	0,72 [0,23; 2,27] p=0,5757	-7,80% [-34,90%; 19,30%] p=0,5740
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0549					
normal	36/131 (27,5%)	17/127 (13,4%)	2,45 [1,29; 4,64] p=0,0052	2,05 [1,22; 3,46] p=0,0070	14,10% [4,40%; 23,80%] p=0,0043
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	4/18 (22,2%)	0,29 [0,03; 2,98] p=0,2856	0,35 [0,04; 2,75] p=0,3156	-14,50% [-38,60%; 9,50%] p=0,2365
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6081					
<=65kg	14/46 (30,4%)	7/47 (14,9%)	2,50 [0,90; 6,93] p=0,0747	2,04 [0,91; 4,60] p=0,0842	15,50% [-1,20%;

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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
					32,30% p=0,0689
>65 - <=85	16/69 (23,2%)	7/64 (10,9%)	2,46 [0,94; 6,44] p=0,0629	2,12 [0,93; 4,82] p=0,0726	12,30% [-0,30%; 24,80%] p=0,0558
>85 kg	7/29 (24,1%)	7/34 (20,6%)	1,23 [0,37; 4,03] p=0,7376	1,17 [0,47; 2,95] p=0,7356	3,50% [-17,10%; 24,20%] p=0,7364
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8198					
ECOG-PS 0	18/52 (34,6%)	12/57 (21,1%)	1,99 [0,84; 4,67] p=0,1150	1,64 [0,88; 3,08] p=0,1197	13,60% [-3,10%; 30,30%] p=0,1116
ECOG-PS ≥1	19/92 (20,7%)	9/88 (10,2%)	2,29 [0,97; 5,37] p=0,0544	2,02 [0,97; 4,22] p=0,0617	10,40% [0,00%; 20,80%] p=0,0498
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1993					
Europa	22/96 (22,9%)	13/90 (14,4%)	1,76 [0,83; 3,75] p=0,1406	1,59 [0,85; 2,96] p=0,1461	8,50% [-2,60%; 19,60%] p=0,1350
Nordamerika	10/31 (32,3%)	7/28 (25,0%)	1,43 [0,46; 4,46] p=0,5422	1,29 [0,57; 2,93] p=0,5422	7,30% [-15,70%; 30,20%] p=0,5359
andere	5/17 (29,4%)	1/27 (3,7%)	10,83 [1,14; 103,13] p=0,0168	7,94 [1,01; 62,27] p=0,0486	25,70% [2,90%; 48,50%] p=0,0271
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁵, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3006					
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	25/111 (22,5%)	17/116 (14,7%)	1,69 [0,857; 3,34] p= 0,1279	1,54 [0,88; 2,69] p= 0,1315	7,9% [-2,2%; 18,0%] p=0,1265
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	12/33 (36,4%)	4/29 (13,8%)	3,57 [1,00; 12,74] p= 0,0444	2,64 [0,96; 7,28] p= 0,0614	22,6% [1,9%; 43,2%] p=0,0323

MRD-Negativitätsrate und anhaltende MRD-Negativitätsrate, Schwellenwert 10^{-6}

Anhang 4-H Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}*

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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 (07.05.2024)					
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}					
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	66/144 (45,8%)	39/145 (26,9%)	2,28 [1,40; 3,73] p=0,0009	1,70 [1,23; 2,35] p=0,0012	18,90% [8,00%; 29,80%] p=0,0007
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,5603					
<70 Jahre	19/35 (54,3%)	10/35 (28,6%)	2,97 [1,10; 7,99] p=0,0302	1,90 [1,04; 3,48] p=0,0378	25,70% [3,40%; 48,00%] p=0,0237
≥70 Jahre	47/109 (43,1%)	29/110 (26,4%)	2,12 [1,20; 3,74] p=0,0094	1,64 [1,12; 2,39] p=0,0111	16,80% [4,30%; 29,20%] p=0,0082
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0717					
weiblich	32/79 (40,5%)	20/63 (31,7%)	1,46 [0,73; 2,93] p=0,2834	1,28 [0,81; 2,00] p=0,2885	8,80% [-7,00%; 24,50%] p=0,2768
männlich	34/65 (52,3%)	19/82 (23,2%)	3,64 [1,79; 7,38] p=0,0003	2,26 [1,43; 3,57] p=0,0005	29,10% [13,90%; 44,30%] p=0,0002
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3072					
weiß	58/122 (47,5%)	34/112 (30,4%)	2,08 [1,22; 3,56] p=0,0073	1,57 [1,12; 2,19] p=0,0090	17,20% [4,90%; 29,50%] p=0,0061
andere	7/12 (58,3%)	5/22 (22,7%)	4,76 [1,04; 21,77] p=0,0408	2,57 [1,04; 6,36] p=0,0416	35,60% [2,70%; 68,50%] p=0,0341
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-6}, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9110					
Stadium I	26/50 (52,0%)	14/48 (29,2%)	2,63 [1,14; 6,06] p=0,0222	1,78 [1,06; 2,98] p=0,0278	22,80% [3,90%; 41,70%] p=0,0179
Stadium II	24/54 (44,4%)	15/57 (26,3%)	2,24 [1,01; 4,97] p=0,0465	1,69 [1,00; 2,86] p=0,0512	18,10% [0,60%;

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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
					35,60% p=0,0423
Stadium III	16/40 (40,0%)	10/40 (25,0%)	2,00 [0,77; 5,20] p=0,1547	1,60 [0,83; 3,09] p=0,1611	15,00% [-5,30%; 35,30%] p=0,1468
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0632					
Standardrisiko	50/105 (47,6%)	28/111 (25,2%)	2,69 [1,52; 4,79] p=0,0006	1,89 [1,29; 2,75] p=0,0010	22,40% [9,90%; 34,90%] p=0,0005
Hochrisiko	6/20 (30,0%)	7/18 (38,9%)	0,67 [0,17; 2,59] p=0,5693	0,77 [0,32; 1,87] p=0,5655	-8,90% [-39,10%; 21,30%] p=0,5637
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0031					
normal	64/131 (48,9%)	31/127 (24,4%)	2,96 [1,74; 5,03] p<0,0001	2,00 [1,41; 2,85] p=0,0001	24,40% [13,10%; 35,80%] p<0,0001
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	8/18 (44,4%)	0,23 [0,04; 1,33] p=0,0929	0,35 [0,09; 1,37] p=0,1306	-29,10% [-59,30%; 1,10%] p=0,0592
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5222					
<=65kg	24/46 (52,2%)	15/47 (31,9%)	2,33 [1,00; 5,41] p=0,0490	1,64 [0,99; 2,70] p=0,0545	20,30% [0,60%; 39,90%] p=0,0433
>65 - <=85	29/69 (42,0%)	12/64 (18,8%)	3,14 [1,43; 6,92] p=0,0038	2,24 [1,25; 4,00] p=0,0064	23,30% [8,20%; 38,30%] p=0,0025
>85 kg	13/29 (44,8%)	12/34 (35,3%)	1,49 [0,54; 4,11] p=0,4444	1,27 [0,69; 2,33] p=0,4411	9,50% [-14,70%; 33,70%] p=0,4400
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3212					
ECOG-PS 0	24/52 (46,2%)	19/57 (33,3%)	1,71 [0,79; 3,72] p=0,1733	1,39 [0,86; 2,22] p=0,1748	12,80% [-5,40%; 31,10%] p=0,1687
ECOG-PS ≥1	42/92 (45,7%)	20/88 (22,7%)	2,86 [1,50; 5,45] p=0,0013	2,01 [1,29; 3,13] p=0,0021	22,90% [9,50%; 36,40%] p=0,0008

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2745					
Europa	44/96 (45,8%)	27/90 (30,0%)	1,97 [1,08; 3,61] p=0,0267	1,53 [1,04; 2,24] p=0,0302	15,80% [2,10%; 29,60%] p=0,0240
Nordamerika	13/31 (41,9%)	8/28 (28,6%)	1,81 [0,61; 5,35] p=0,2885	1,47 [0,72; 3,01] p=0,2944	13,40% [-10,80%; 37,50%] p=0,2775
andere	9/17 (52,9%)	4/27 (14,8%)	6,47 [1,55; 26,93] p=0,0076	3,57 [1,30; 9,81] p=0,0134	38,10% [10,90%; 65,40%] p=0,0061
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3488					
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	47/111 (42,3%)	31/116 (26,7%)	2,01 [1,15; 3,52] p= 0,0135	1,584 [1,09; 2,30] p= 0,0151	15,6% [3,4%; 27,8%] p=0,0122
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	19/33 (57,6%)	8/29 (27,6%)	3,56 [1,23; 10,36] p= 0,0184	2,09 [1,08; 4,03] p= 0,0285	30,0% [6,6%; 53,4%] p=0,0121
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	22/144 (15,3%)	10/145 (6,9%)	2,41 [1,10; 5,27] p=0,0248	2,21 [1,08; 4,53] p=0,0301	8,30% [1,10%; 15,50%] p=0,0233
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,8777					
<70 Jahre	6/35 (17,1%)	3/35 (8,6%)	2,21 [0,51; 9,64] p=0,2875	2,00 [0,54; 7,37] p=0,2976	8,60% [-7,00%; 24,10%] p=0,2801
≥70 Jahre	16/109 (14,7%)	7/110 (6,4%)	2,53 [1,00; 6,42] p=0,0453	2,31 [0,99; 5,38] p=0,0533	8,30% [0,30%; 16,40%] p=0,0431
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7443					
weiblich	8/79 (10,1%)	2/63 (3,2%)	3,44 [0,70; 16,80] p=0,1089	3,19 [0,70; 14,49] p=0,1331	7,00% [-1,00%; 14,90%] p=0,0860
männlich	14/65 (21,5%)	8/82 (9,8%)	2,54 [0,99; 6,49] p=0,0475	2,21 [0,99; 4,94] p=0,0539	11,80% [-0,10%; 23,70%] p=0,0519

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3302					
weiß	19/122 (15,6%)	9/112 (8,0%)	2,11 [0,91; 4,88] p=0,0766	1,94 [0,92; 4,11] p=0,0840	7,50% [-0,60%; 15,70%] p=0,0705
andere	3/12 (25,0%)	1/22 (4,5%)	7,00 [0,64; 76,71] p=0,0814	5,50 [0,64; 47,27] p=0,1204	20,50% [-5,50%; 46,50%] p=0,1231
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1543					
Stadium I	12/50 (24,0%)	2/48 (4,2%)	7,26 [1,53; 34,47] p=0,0053	5,76 [1,36; 24,40] p=0,0174	19,80% [6,70%; 33,00%] p=0,0030
Stadium II	7/54 (13,0%)	6/57 (10,5%)	1,27 [0,40; 4,04] p=0,6912	1,23 [0,44; 3,43] p=0,6905	2,40% [-9,60%; 14,40%] p=0,6904
Stadium III	3/40 (7,5%)	2/40 (5,0%)	1,54 [0,24; 9,75] p=0,6462	1,50 [0,27; 8,50] p=0,6469	2,50% [-8,10%; 13,10%] p=0,6437
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0400					
Standardrisiko	18/105 (17,1%)	7/111 (6,3%)	3,07 [1,23; 7,70] p=0,0130	2,72 [1,18; 6,24] p=0,0184	10,80% [2,30%; 19,30%] p=0,0126
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	3/18 (16,7%)	0,26 [0,03; 2,79] p=0,2483	0,30 [0,03; 2,63] p=0,2772	-11,70% [-31,40%; 8,00%] p=0,2455
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2695					
normal	21/131 (16,0%)	8/127 (6,3%)	2,84 [1,21; 6,67] p=0,0135	2,54 [1,17; 5,53] p=0,0184	9,70% [2,20%; 17,30%] p=0,0118
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	2/18 (11,1%)	0,67 [0,05; 8,24] p=0,7546	0,69 [0,07; 6,85] p=0,7532	-3,40% [-23,90%; 17,10%] p=0,7439
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0401					
<=65kg	10/46 (21,7%)	1/47 (2,1%)	12,78 [1,56; 104,49] p=0,0036	10,22 [1,36; 76,64] p=0,0238	19,60% [7,00%;

Subgruppe	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	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
					32,20%] p=0,0023
>65 - <=85	8/69 (11,6%)	3/64 (4,7%)	2,67 [0,68; 10,53] p=0,1500	2,47 [0,69; 8,92] p=0,1664	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1394
>85 kg	4/29 (13,8%)	6/34 (17,6%)	0,75 [0,19; 2,95] p=0,6789	0,78 [0,24; 2,50] p=0,6782	-3,90% [-21,80%; 14,10%] p=0,6736
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4230					
ECOG-PS 0	11/52 (21,2%)	4/57 (7,0%)	3,56 [1,05; 11,98] p=0,0332	3,01 [1,02; 8,88] p=0,0454	14,10% [1,20%; 27,10%] p=0,0321
ECOG-PS ≥1	11/92 (12,0%)	6/88 (6,8%)	1,86 [0,66; 5,26] p=0,2400	1,75 [0,68; 4,54] p=0,2469	5,10% [-3,30%; 13,60%] p=0,2343
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0370					
Europa	15/96 (15,6%)	5/90 (5,6%)	3,15 [1,09; 9,06] p=0,0271	2,81 [1,07; 7,42] p=0,0367	10,10% [1,40%; 18,70%] p=0,0228
Nordamerika	4/31 (12,9%)	5/28 (17,9%)	0,68 [0,16; 2,84] p=0,6003	0,72 [0,21; 2,43] p=0,5991	-5,00% [-23,40%; 13,50%] p=0,5988
andere	3/17 (17,6%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563
Anhaltende MRD-Negativitätsrate nach Jahr 3, Schwellenwert 10⁻⁶, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7316					
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	16/111 (14,4%)	7/116 (6%)	2,62 [1,04; 6,65] p= 0,0369	2,39 [1,02; 5,58] p= 0,0445	8,4% [0,5%; 16,2%] p=0,0362
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	6/33 (18,2%)	3/29 (10,3%)	1,93 [0,44; 8,52] p= 0,3860	1,76 [0,48; 6,40] p= 0,3926	7,8% [-9,4%; 25,0%] p=0,3720

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Anhang 4-H Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd
	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 (07.05.2024)					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	53/145 (36,6%)	63,21 [52,24; NA]	0,30 [0,18; 0,51] p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7876					
<70 Jahre	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	13/35 (37,1%)	NA [42,45; NA]	0,32 [0,11; 0,90] p=0,0307
≥70 Jahre	14/109 (12,8%)	NA [NA; NA]	40/110 (36,4%)	63,21 [50,46; NA]	0,29 [0,16; 0,53] p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0806					
weiblich	13/79 (16,5%)	NA [NA; NA]	20/63 (31,7%)	NA [52,24; NA]	0,47 [0,23; 0,95] p=0,0345
männlich	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	33/82 (40,2%)	63,21 [47,47; NA]	0,18 [0,07; 0,42] p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6311					
weiß	16/122 (13,1%)	NA [NA; NA]	41/112 (36,6%)	63,21 [50,53; NA]	0,30 [0,17; 0,53] p<0,0001
andere	2/12 (16,7%)	NA [25,89; NA]	7/22 (31,8%)	NA [37,06; NA]	0,47 [0,10; 2,29] p=0,3535
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9975					
Stadium I	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	15/48 (31,3%)	63,21 [54,51; NA]	0,28 [0,10; 0,77] p=0,0141
Stadium II	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	23/57 (40,4%)	NA [45,24; NA]	0,30 [0,13; 0,67] p=0,0033
Stadium III	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	15/40 (37,5%)	NA [30,00; NA]	0,32 [0,12; 0,82] p=0,0177
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1478					
Standardrisiko	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	38/111 (34,2%)	63,21 [54,41; NA]	0,25 [0,13; 0,49] p<0,0001

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd
	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
Hochrisiko	4/20 (20,0%)	NA [NA; NA]	5/18 (27,8%)	NA [32,59; NA]	0,77 [0,21; 2,88] p=0,7009
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0724					
normal	16/131 (12,2%)	NA [NA; NA]	48/127 (37,8%)	63,21 [50,53; NA]	0,26 [0,15; 0,46] p<0,0001
beeinträchtigt	3/13 (23,1%)	56,94 [37,13; NA]	5/18 (27,8%)	NA [25,23; NA]	1,00 [0,24; 4,22] p=0,9943
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1719					
<=65kg	8/46 (17,4%)	NA [NA; NA]	13/47 (27,7%)	NA [58,71; NA]	0,52 [0,21; 1,25] p=0,1423
>65 - <=85	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	23/64 (35,9%)	63,21 [50,37; NA]	0,32 [0,15; 0,69] p=0,0036
>85 kg	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	17/34 (50,0%)	45,24 [32,23; NA]	0,11 [0,03; 0,47] p=0,0029
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0930					
ECOG-PS 0	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	20/57 (35,1%)	63,21 [50,17; NA]	0,13 [0,04; 0,43] p=0,0009
ECOG-PS >=1	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	33/88 (37,5%)	NA [50,37; NA]	0,41 [0,22; 0,74] p=0,0032
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3364					
Europa	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	36/90 (40,0%)	63,21 [50,17; NA]	0,22 [0,11; 0,45] p<0,0001
Nordamerika	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	9/28 (32,1%)	NA [37,06; NA]	0,40 [0,14; 1,14] p=0,0856
andere	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	NA [40,71; NA]	0,64 [0,17; 2,41] p=0,5082
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8020					
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	14/111 (12,6%)	NA [NA; NA]	42/116 (36,2%)	63,21 [NA; NA]	0,290 [0,16; 0,53] p<,0001
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	11/29 (37,9%)	NA [NA; NA]	0,321 [0,11; 0,92] p=0,0353

EQ-5D VASAnhang 4-H Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte								
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/144 (49,3%)	4,17 [3,02; 18,66]	70/145 (48,3%)	6,54 [3,52; 43,17]	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8591	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8594	1,00% [-10,40%; 12,50%] p=0,8591	1,14 [0,81; 1,60] p=0,4504
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,1122								
<70 Jahre	16/35 (45,7%)	3,84 [1,71; NA]	13/35 (37,1%)	NA [3,52; NA]	1,43 [0,55; 3,70] p=0,4699	1,23 [0,70; 2,16] p=0,4691	8,60% [-14,40%; 31,60%] p=0,4650	1,78 [0,85; 3,74] p=0,1250
≥ 70 Jahre	55/109 (50,5%)	4,17 [3,02; 34,59]	57/110 (51,8%)	4,04 [2,56; 20,07]	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8409	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8405	-1,40% [-14,60%; 11,90%] p=0,8405	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7094
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7384								
weiblich	36/79 (45,6%)	4,21 [2,99; NA]	27/63 (42,9%)	36,86 [2,23; NA]	1,12 [0,57; 2,17] p=0,7474	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7473	2,70% [-13,70%; 19,10%] p=0,7463	1,05 [0,63; 1,74] p=0,8563
männlich	35/65 (53,8%)	3,48 [2,79; 14,52]	43/82 (52,4%)	5,31 [3,48; 38,70]	1,06 [0,55; 2,03] p=0,8656	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8650	1,40% [-14,80%; 17,60%] p=0,8651	1,20 [0,76; 1,88] p=0,4347

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Abstammung, Interaktion: p=0,4733								
weiß	62/122 (50,8%)	3,94 [3,02; 14,52]	54/112 (48,2%)	11,14 [3,48; 43,17]	1,11 [0,66; 1,85] p=0,6911	1,05 [0,81; 1,37] p=0,6909	2,60% [-10,20%; 15,40%] p=0,6904	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5748
andere	6/12 (50,0%)	NA [0,95; NA]	12/22 (54,5%)	4,60 [1,68; NA]	0,83 [0,20; 3,41] p=0,8026	0,92 [0,46; 1,81] p=0,8026	-4,50% [-39,70%; 30,60%] p=0,7997	0,81 [0,30; 2,20] p=0,6852
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1179								
Stadium I	31/50 (62,0%)	3,48 [2,14; 5,13]	21/48 (43,8%)	38,70 [3,52; NA]	2,10 [0,94; 4,70] p=0,0718	1,42 [0,96; 2,09] p=0,0777	18,30% [-1,20%; 37,70%] p=0,0658	1,69 [0,97; 2,96] p=0,0646
Stadium II	25/54 (46,3%)	3,29 [2,79; NA]	31/57 (54,4%)	3,58 [2,37; 51,35]	0,72 [0,34; 1,53] p=0,3963	0,85 [0,59; 1,24] p=0,3973	-8,10% [-26,60%; 10,50%] p=0,3927	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9743
Stadium III	15/40 (37,5%)	NA [3,15; NA]	18/40 (45,0%)	4,86 [1,87; NA]	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4984	0,83 [0,49; 1,41] p=0,4975	-7,50% [-29,00%; 14,00%] p=0,4944	0,67 [0,34; 1,33] p=0,2511
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7769								
Standardrisiko	53/105 (50,5%)	4,21 [3,02; NA]	52/111 (46,8%)	20,07 [3,52; 51,35]	1,16 [0,68; 1,97] p=0,5946	1,08 [0,82; 1,42] p=0,5937	3,60% [-9,70%; 17,00%] p=0,5935	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5661
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	3,50 [1,41; NA]	10/18 (55,6%)	3,75 [0,79; NA]	0,80 [0,22; 2,87] p=0,7354	0,90 [0,49; 1,64] p=0,7317	-5,60% [-37,30%; 26,20%] p=0,7315	0,97 [0,40; 2,35] p=0,9451

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Leberfunktion, Interaktion: $p=0,0298$								
normal	62/131 (47,3%)	4,21 [3,02; NA]	65/127 (51,2%)	4,04 [2,79; 36,86]	0,86 [0,53; 1,40] $p=0,5368$	0,93 [0,72; 1,19] $p=0,5362$	-3,90% [-16,00%; 8,30%] $p=0,5357$	0,94 [0,67; 1,34] $p=0,7531$
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	3,94 [1,12; 14,52]	5/18 (27,8%)	NA [20,07; NA]	5,85 [1,22; 27,99] $p=0,0244$	2,49 [1,09; 5,71] $p=0,0307$	41,50% [8,90%; 74,00%] $p=0,0125$	3,85 [1,22; 12,16] $p=0,0216$
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: $p=0,8632$								
≤ 65 kg	21/46 (45,7%)	3,58 [1,45; NA]	24/47 (51,1%)	3,52 [1,68; NA]	0,81 [0,36; 1,82] $p=0,6035$	0,89 [0,59; 1,36] $p=0,6025$	-5,40% [-25,70%; 14,90%] $p=0,6010$	0,99 [0,55; 1,80] $p=0,9861$
>65 - ≤ 85	34/69 (49,3%)	3,94 [3,02; NA]	28/64 (43,8%)	15,44 [3,45; NA]	1,25 [0,63; 2,47] $p=0,5249$	1,13 [0,78; 1,63] $p=0,5250$	5,50% [-11,40%; 22,50%] $p=0,5226$	1,16 [0,70; 1,92] $p=0,5670$
>85 kg	16/29 (55,2%)	4,63 [1,71; 34,59]	18/34 (52,9%)	6,54 [2,89; NA]	1,09 [0,41; 2,96] $p=0,8605$	1,04 [0,66; 1,64] $p=0,8592$	2,20% [-22,40%; 26,90%] $p=0,8594$	1,15 [0,58; 2,28] $p=0,6837$
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: $p=0,8995$								
ECOG-PS 0	30/52 (57,7%)	3,15 [2,43; 4,89]	33/57 (57,9%)	3,58 [2,33; 15,44]	0,99 [0,46; 2,12] $p=0,9830$	1,00 [0,72; 1,37] $p=0,9829$	-0,20% [-18,80%; 18,40%] $p=0,9829$	1,08 [0,65; 1,77] $p=0,7753$
ECOG-PS ≥ 1	41/92 (44,6%)	5,13 [3,25; NA]	37/88 (42,0%)	38,70 [3,45; NA]	1,11 [0,61; 2,00] $p=0,7338$	1,06 [0,76; 1,48] $p=0,7333$	2,50% [-12,00%; 17,00%] $p=0,7330$	1,12 [0,71; 1,75] $p=0,6266$

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Region, Interaktion: $p=0,4663$								
Europa	48/96 (50,0%)	4,17 [3,02; 34,59]	41/90 (45,6%)	20,07 [2,83; NA]	1,20 [0,67; 2,13] $p=0,5453$	1,10 [0,81; 1,48] $p=0,5453$	4,40% [-9,90%; 18,80%] $p=0,5438$	1,12 [0,73; 1,70] $p=0,6040$
Nordamerika	16/31 (51,6%)	3,22 [1,41; NA]	14/28 (50,0%)	5,75 [3,45; NA]	1,07 [0,38; 2,96] $p=0,9023$	1,03 [0,62; 1,71] $p=0,9016$	1,60% [-23,90%; 27,20%] $p=0,9015$	1,42 [0,68; 2,95] $p=0,3465$
andere	7/17 (41,2%)	NA [1,45; NA]	15/27 (55,6%)	3,52 [1,64; NA]	0,56 [0,16; 1,91] $p=0,3585$	0,74 [0,38; 1,44] $p=0,3743$	-14,40% [-44,40%; 15,60%] $p=0,3471$	0,70 [0,28; 1,73] $p=0,4396$
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: $p=0,8632$								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	56/111 (50,5%)	4,17 [3,02; 34,60]	60/116 (51,7%)	4,04 [2,56; 23,46]	0,95 [0,57; 1,60] $p=0,8482$	0,98 [0,76; 1,26] $p=0,8479$	-1,3% [-14,3%; 11,7%] $p=0,8478$	0,94 [0,65; 1,35] $p=0,7212$
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	15/33 (45,5%)	3,84 [1,45; NA]	10/29 (34,5%)	NA [3,52; NA]	1,58 [0,57; 4,42] $p=0,3834$	1,32 [0,71; 2,46] $p=0,3868$	11,0% [-13,3%; 35,2%] $p=0,3751$	2,06 [0,92; 4,64] $p=0,0794$

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte

Anhang 4-H Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	100/144 (69,4%)	1,45 [0,99; 1,68]	102/145 (70,3%)	1,51 [1,45; 2,23]	0,95 [0,58; 1,57] p=0,8467	0,98 [0,84; 1,15] p=0,8488	-1,00% [-11,70%; 9,60%] p=0,8485	1,09 [0,82; 1,45] p=0,5687
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,6692								
<70 Jahre	22/35 (62,9%)	1,45 [0,76; 2,30]	25/35 (71,4%)	2,27 [0,95; 3,02]	0,68 [0,25; 1,85] p=0,4485	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4474	-8,60% [-30,50%; 13,30%] p=0,4433	1,24 [0,68; 2,24] p=0,4829
≥ 70 Jahre	78/109 (71,6%)	1,45 [0,95; 1,87]	77/110 (70,0%)	1,51 [1,45; 2,14]	1,08 [0,60; 1,93] p=0,8001	1,02 [0,86; 1,21] p=0,7997	1,60% [-10,50%; 13,60%] p=0,7996	1,03 [0,75; 1,43] p=0,8529
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2199								
weiblich	51/79 (64,6%)	1,45 [0,85; 2,10]	37/63 (58,7%)	2,53 [1,38; 5,16]	1,28 [0,65; 2,53] p=0,4789	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4820	5,80% [-10,30%; 21,90%] p=0,4780	1,32 [0,86; 2,04] p=0,2083
männlich	49/65 (75,4%)	1,31 [0,92; 2,10]	65/82 (79,3%)	1,48 [0,95; 1,54]	0,80 [0,37; 1,74] p=0,5765	0,95 [0,80; 1,14] p=0,5794	-3,90% [-17,50%; 9,80%] p=0,5774	0,92 [0,63; 1,36] p=0,6877

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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=0,7056								
weiß	84/122 (68,9%)	1,41 [0,92; 2,10]	82/112 (73,2%)	1,51 [1,45; 2,27]	0,81 [0,46; 1,43] p=0,4638	0,94 [0,80; 1,11] p=0,4620	-4,40% [-16,00%; 7,20%] p=0,4615	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9621
andere	10/12 (83,3%)	1,45 [0,72; 22,11]	16/22 (72,7%)	1,38 [0,76; 1,91]	1,88 [0,32; 11,17] p=0,4925	1,15 [0,80; 1,64] p=0,4584	10,60% [-17,50%; 38,70%] p=0,4598	0,87 [0,38; 1,97] p=0,7314
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2571								
Stadium I	42/50 (84,0%)	1,12 [0,82; 1,68]	34/48 (70,8%)	1,91 [1,45; 3,15]	2,16 [0,81; 5,76] p=0,1203	1,19 [0,95; 1,48] p=0,1256	13,20% [-3,20%; 29,60%] p=0,1153	1,51 [0,95; 2,41] p=0,0842
Stadium II	34/54 (63,0%)	1,41 [0,85; 2,10]	44/57 (77,2%)	1,41 [0,82; 1,51]	0,50 [0,22; 1,15] p=0,1027	0,82 [0,64; 1,05] p=0,1080	-14,20% [-31,10%; 2,60%] p=0,0982	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6882
Stadium III	24/40 (60,0%)	2,09 [0,95; 4,47]	24/40 (60,0%)	2,27 [1,41; 2,76]	1,00 [0,41; 2,45] p=1,0000	1,00 [0,70; 1,43] p=1,0000	0,00% [-21,50%; 21,50%] p=1,0000	0,89 [0,50; 1,57] p=0,6785
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1321								
Standardrisiko	79/105 (75,2%)	1,41 [0,95; 2,10]	75/111 (67,6%)	1,54 [1,45; 2,27]	1,46 [0,80; 2,65] p=0,2140	1,11 [0,94; 1,32] p=0,2131	7,70% [-4,30%; 19,70%] p=0,2103	1,21 [0,88; 1,67] p=0,2493
Hochrisiko	11/20 (55,0%)	1,64 [0,72; 11,53]	15/18 (83,3%)	1,41 [0,79; 2,83]	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0641	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0685	-28,30% [-56,10%; - 0,60%] p=0,0456	0,56 [0,24; 1,31] p=0,1811

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6518								
normal	90/131 (68,7%)	1,45 [0,95; 1,68]	90/127 (70,9%)	1,48 [1,41; 2,10]	0,90 [0,53; 1,54] p=0,7057	0,97 [0,83; 1,14] p=0,7051	-2,20% [-13,40%; 9,00%] p=0,7050	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7851
beeinträchtigt	10/13 (76,9%)	1,12 [0,76; 6,70]	12/18 (66,7%)	2,68 [0,85; NA]	1,67 [0,33; 8,42] p=0,5414	1,15 [0,74; 1,79] p=0,5257	10,30% [-21,30%; 41,90%] p=0,5247	1,28 [0,54; 3,03] p=0,5676
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5148								
≤65kg	28/46 (60,9%)	1,43 [0,82; 3,06]	26/47 (55,3%)	2,00 [1,38; 5,36]	1,26 [0,55; 2,87] p=0,5896	1,10 [0,78; 1,55] p=0,5880	5,60% [-14,50%; 25,60%] p=0,5869	1,34 [0,78; 2,33] p=0,2912
>65 - ≤85	47/69 (68,1%)	1,64 [0,95; 2,30]	47/64 (73,4%)	1,91 [1,41; 2,83]	0,77 [0,36; 1,64] p=0,5022	0,93 [0,74; 1,15] p=0,4999	-5,30% [-20,70%; 10,10%] p=0,4990	1,02 [0,67; 1,54] p=0,9337
>85 kg	25/29 (86,2%)	1,05 [0,85; 1,64]	29/34 (85,3%)	0,95 [0,76; 1,48]	1,08 [0,26; 4,46] p=0,9185	1,01 [0,83; 1,24] p=0,9176	0,90% [-16,40%; 18,20%] p=0,9176	0,82 [0,47; 1,45] p=0,5018
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3329								
ECOG-PS 0	43/52 (82,7%)	0,95 [0,76; 1,45]	43/57 (75,4%)	1,46 [0,82; 2,20]	1,56 [0,61; 3,97] p=0,3561	1,10 [0,90; 1,33] p=0,3522	7,30% [-7,90%; 22,40%] p=0,3492	1,32 [0,85; 2,06] p=0,2128
ECOG-PS ≥1	57/92 (62,0%)	1,87 [1,35; 2,37]	59/88 (67,0%)	1,69 [1,41; 2,83]	0,80 [0,43; 1,48] p=0,4771	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4759	-5,10% [-19,00%; 8,90%] p=0,4749	0,98 [0,67; 1,42] p=0,9044

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Region, Interaktion: p=0,5860								
Europa	66/96 (68,8%)	1,45 [0,95; 2,10]	64/90 (71,1%)	1,48 [1,38; 2,33]	0,89 [0,48; 1,67] p=0,7264	0,97 [0,80; 1,17] p=0,7255	-2,40% [-15,50%; 10,80%] p=0,7255	0,98 [0,69; 1,39] p=0,8916
Nordamerika	24/31 (77,4%)	0,85 [0,76; 2,10]	19/28 (67,9%)	1,46 [0,76; 2,83]	1,62 [0,51; 5,16] p=0,4134	1,14 [0,83; 1,57] p=0,4165	9,60% [-13,20%; 32,30%] p=0,4093	1,39 [0,74; 2,62] p=0,3085
andere	10/17 (58,8%)	1,68 [0,79; NA]	19/27 (70,4%)	1,61 [1,38; 5,16]	0,60 [0,17; 2,14] p=0,4367	0,84 [0,52; 1,33] p=0,4519	-11,50% [-40,60%; 17,50%] p=0,4360	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8706
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7825								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	80/111 (72,1%)	1,45 [0,95; 2,10]	82/116 (70,7%)	1,51 [1,45; 2,14]	1,07 [0,60; 1,90] p= 0,8182	1,02 [0,87; 1,20] p= 0,8178	1,4% [-10,4%; 13,1%] p=0,8178	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7653
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	20/33 (60,6%)	1,4 [0,76; 2,30]	20/29 (69,0%)	2,27 [0,82; 3,02]	0,69 [0,24; 1,98] p= 0,4960	0,88 [0,61; 1,27] p= 0,4911	-8,4% [-32,1%; 15,3%] p=0,4893	1,17 [0,61; 2,23] p=0,6377
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	83/144 (57,6%)	6,01 [4,17; 16,89]	69/145 (47,6%)	11,40 [4,53; 42,58]	1,49 [0,94; 2,36] p=0,0910	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0927	10,00% [-1,50%; 21,60%] p=0,0890	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2319

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,5014								
<70 Jahre	17/35 (48,6%)	6,01 [2,10; NA]	19/35 (54,3%)	5,88 [3,02; NA]	0,80 [0,31; 2,03] p=0,6349	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6332	-5,70% [-29,10%; 17,70%] p=0,6319	1,00 [0,52; 1,93] p=0,9935
≥70 Jahre	66/109 (60,6%)	5,91 [3,71; 22,34]	50/110 (45,5%)	14,82 [4,53; NA]	1,84 [1,08; 3,15] p=0,0256	1,33 [1,03; 1,72] p=0,0273	15,10% [2,00%; 28,20%] p=0,0236	1,33 [0,92; 1,93] p=0,1271
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7873								
weiblich	49/79 (62,0%)	4,30 [3,09; 12,26]	31/63 (49,2%)	8,67 [3,02; 52,99]	1,69 [0,86; 3,30] p=0,1273	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1361	12,80% [-3,50%; 29,20%] p=0,1241	1,26 [0,80; 1,99] p=0,3096
männlich	34/65 (52,3%)	22,01 [4,76; 56,90]	38/82 (46,3%)	14,82 [4,53; NA]	1,27 [0,66; 2,44] p=0,4739	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4704	6,00% [-10,30%; 22,20%] p=0,4716	1,16 [0,73; 1,84] p=0,5372
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0626								
weiß	74/122 (60,7%)	5,55 [3,71; 13,83]	56/112 (50,0%)	11,40 [4,53; 42,58]	1,54 [0,92; 2,59] p=0,1020	1,21 [0,96; 1,53] p=0,1055	10,70% [-2,00%; 23,30%] p=0,0997	1,35 [0,95; 1,91] p=0,0950
andere	5/12 (41,7%)	58,12 [1,35; NA]	11/22 (50,0%)	3,58 [1,38; NA]	0,71 [0,17; 2,95] p=0,6467	0,83 [0,38; 1,83] p=0,6507	-8,30% [-43,20%; 26,50%] p=0,6393	0,50 [0,17; 1,49] p=0,2149
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8935								
Stadium I	31/50 (62,0%)	5,62 [2,56; 36,80]	24/48 (50,0%)	14,95 [4,43; NA]	1,63 [0,73; 3,65] p=0,2338	1,24 [0,87; 1,77] p=0,2370	12,00% [-7,50%;	1,31 [0,77; 2,25] p=0,3219

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							31,50% p=0,2283	
Stadium II	30/54 (55,6%)	5,91 [2,92; 16,89]	28/57 (49,1%)	11,40 [3,71; NA]	1,29 [0,61; 2,73] p=0,4996	1,13 [0,79; 1,61] p=0,4980	6,40% [-12,10%; 25,00%] p=0,4967	1,30 [0,77; 2,18] p=0,3221
Stadium III	22/40 (55,0%)	9,00 [3,25; 45,31]	17/40 (42,5%)	5,75 [3,29; NA]	1,65 [0,68; 4,00] p=0,2664	1,29 [0,82; 2,04] p=0,2684	12,50% [-9,20%; 34,20%] p=0,2596	1,10 [0,58; 2,07] p=0,7747
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2180								
Standardrisiko	60/105 (57,1%)	12,06 [4,30; 36,80]	55/111 (49,5%)	8,67 [4,40; 42,58]	1,36 [0,79; 2,32] p=0,2647	1,15 [0,90; 1,48] p=0,2643	7,60% [-5,70%; 20,90%] p=0,2621	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7322
Hochrisiko	12/20 (60,0%)	4,93 [1,71; 23,89]	7/18 (38,9%)	NA [1,48; NA]	2,36 [0,64; 8,68] p=0,1997	1,54 [0,78; 3,05] p=0,2118	21,10% [-10,00%; 52,20%] p=0,1836	2,01 [0,78; 5,20] p=0,1498
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9084								
normal	75/131 (57,3%)	7,82 [4,21; 22,34]	59/127 (46,5%)	11,40 [4,53; 52,99]	1,54 [0,94; 2,52] p=0,0833	1,23 [0,97; 1,56] p=0,0856	10,80% [-1,30%; 22,90%] p=0,0810	1,26 [0,90; 1,78] p=0,1837
beeinträchtigt	8/13 (61,5%)	3,25 [1,12; NA]	10/18 (55,6%)	9,36 [3,02; 45,47]	1,28 [0,30; 5,48] p=0,7431	1,11 [0,61; 2,01] p=0,7367	6,00% [-29,00%; 41,00%] p=0,7377	1,43 [0,56; 3,66] p=0,4600
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5556								
≤65kg	24/46 (52,2%)	6,01 [2,23; 58,12]	26/47 (55,3%)	5,75 [3,45; 20,63]	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7623	0,94 [0,65; 1,38] p=0,7612	-3,10% [-23,40%; p=0,9923	1,00 [0,57; 1,76] p=0,9923

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							17,10% p=0,7609	
>65 - ≤85	41/69 (59,4%)	5,62 [3,71; 23,89]	26/64 (40,6%)	42,58 [4,17; NA]	2,14 [1,07; 4,28] p=0,0309	1,46 [1,03; 2,08] p=0,0356	18,80% [2,10%; 35,50%] p=0,0274	1,47 [0,90; 2,40] p=0,1288
>85 kg	18/29 (62,1%)	8,57 [3,06; 42,45]	17/34 (50,0%)	28,71 [3,71; NA]	1,64 [0,60; 4,48] p=0,3405	1,24 [0,80; 1,93] p=0,3359	12,10% [-12,30%; 36,40%] p=0,3319	1,25 [0,64; 2,44] p=0,5153
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9449								
ECOG-PS 0	30/52 (57,7%)	6,01 [4,63; 48,33]	25/57 (43,9%)	11,07 [3,71; NA]	1,75 [0,82; 3,73] p=0,1510	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1516	13,80% [-4,80%; 32,40%] p=0,1451	1,24 [0,73; 2,12] p=0,4270
ECOG-PS ≥1	53/92 (57,6%)	5,55 [3,09; 16,66]	44/88 (50,0%)	11,40 [4,24; 45,47]	1,36 [0,76; 2,45] p=0,3073	1,15 [0,88; 1,51] p=0,3087	7,60% [-6,90%; 22,10%] p=0,3047	1,27 [0,85; 1,90] p=0,2412
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0525								
Europa	57/96 (59,4%)	5,09 [3,09; 12,26]	43/90 (47,8%)	8,67 [4,01; 45,47]	1,60 [0,89; 2,85] p=0,1139	1,24 [0,95; 1,63] p=0,1175	11,60% [-2,70%; 25,80%] p=0,1106	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1587
Nordamerika	19/31 (61,3%)	5,55 [2,14; 48,33]	9/28 (32,1%)	NA [5,75; NA]	3,34 [1,14; 9,77] p=0,0264	1,91 [1,04; 3,50] p=0,0370	29,10% [4,80%; 53,50%] p=0,0190	2,13 [0,96; 4,74] p=0,0620
andere	7/17 (41,2%)	58,12 [2,83; NA]	17/27 (63,0%)	4,43 [2,33; NA]	0,41 [0,12; 1,43] p=0,1624	0,65 [0,35; 1,24] p=0,1917	-21,80% [-51,40%; 7,90%] p=0,1498	0,52 [0,22; 1,27] p=0,1542

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,6785								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	67/111 (60,4%)	5,91 [3,71; 22,34]	54/116 (46,6%)	11,40 [4,44; 45,47]	1,75 [1,03; 2,96] p=0,0375	1,30 [1,01; 1,66] p=0,0389	13,8% [1,0%; 26,7%] p=0,0352	1,30 [0,91; 1,86] p=0,1567
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	16/33 (48,5%)	6,01 [2,10; NA]	15/29 (51,7%)	8,67 [2,79; NA]	0,88 [0,32; 2,38] p=0,8007	0,94 [0,57; 1,54] p=0,7988	-3,2% [-28,2%; 21,7%] p=0,7990	1,07 [0,53; 2,17] p=0,8541
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	79/144 (54,9%)	3,71 [2,33; 8,35]	88/145 (60,7%)	3,45 [2,79; 4,01]	0,79 [0,50; 1,25] p=0,3123	0,90 [0,74; 1,11] p=0,3234	-5,90% [-17,50%; 5,70%] p=0,3207	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5485
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4406								
<70 Jahre	16/35 (45,7%)	3,37 [0,92; NA]	23/35 (65,7%)	3,02 [1,41; 5,72]	0,44 [0,17; 1,15] p=0,0945	0,70 [0,45; 1,07] p=0,1005	-20,00% [-42,80%; 2,80%] p=0,0855	0,72 [0,38; 1,39] p=0,3313
≥70 Jahre	63/109 (57,8%)	3,71 [2,33; 13,14]	65/110 (59,1%)	3,52 [2,79; 5,26]	0,95 [0,55; 1,62] p=0,8464	0,98 [0,78; 1,22] p=0,8461	-1,30% [-14,30%; 11,80%] p=0,8461	0,92 [0,65; 1,30] p=0,6275
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3702								
weiblich	46/79 (58,2%)	3,38 [1,48; 4,37]	37/63 (58,7%)	3,52 [2,23; 5,95]	0,98 [0,50; 1,92] p=0,9521	0,99 [0,75; 1,31] p=0,9518	-0,50% [-16,80%; 15,80%] p=0,9519	1,00 [0,65; 1,55] p=0,9932
männlich	33/65 (50,8%)	4,50 [2,99; NA]	51/82 (62,2%)	3,06 [2,79; 4,01]	0,63 [0,32; 1,21] p=0,1659	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1743	-11,40% [-27,50%; 5,70%] p=0,1657	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1657

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							4,60%] p=0,1631	
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3492								
weiß	67/122 (54,9%)	3,71 [2,33; 14,88]	68/112 (60,7%)	3,45 [2,79; 4,01]	0,79 [0,47; 1,33] p=0,3710	0,91 [0,73; 1,13] p=0,3696	-5,80% [-18,40%; 6,80%] p=0,3688	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4277
andere	6/12 (50,0%)	NA [0,72; NA]	14/22 (63,6%)	2,63 [1,68; 12,09]	0,57 [0,14; 2,38] p=0,4469	0,79 [0,41; 1,50] p=0,4657	-13,60% [-48,30%; 21,10%] p=0,4412	0,57 [0,21; 1,49] p=0,2500
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2451								
Stadium I	33/50 (66,0%)	3,52 [1,48; 19,35]	27/48 (56,3%)	3,91 [2,63; NA]	1,51 [0,67; 3,42] p=0,3245	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3262	9,80% [-9,50%; 29,00%] p=0,3201	1,21 [0,72; 2,02] p=0,4644
Stadium II	27/54 (50,0%)	2,32 [1,35; 14,88]	42/57 (73,7%)	2,73 [1,45; 3,45]	0,36 [0,16; 0,79] p=0,0105	0,68 [0,50; 0,92] p=0,0138	-23,70% [-41,20%; - 6,10%] p=0,0082	0,68 [0,42; 1,12] p=0,1322
Stadium III	19/40 (47,5%)	4,50 [2,99; NA]	19/40 (47,5%)	5,26 [3,02; 48,23]	1,00 [0,42; 2,40] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,58] p=1,0000	0,00% [-21,90%; 21,90%] p=1,0000	0,86 [0,46; 1,64] p=0,6547
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0431								
Standardrisiko	65/105 (61,9%)	3,25 [2,10; 4,47]	62/111 (55,9%)	3,84 [2,86; 5,91]	1,28 [0,75; 2,21] p=0,3678	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3668	6,00% [-7,10%; 19,10%] p=0,3655	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5227
Hochrisiko	8/20 (40,0%)	14,88 [0,82; NA]	13/18 (72,2%)	2,27 [1,38; 3,45]	0,26 [0,07; 1,00] p=0,0490	0,55 [0,30; 1,02] p=0,0570	-32,20% [-62,00%; -	0,46 [0,18; 1,16] p=0,0993

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							2,40%] p=0,0342	
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6772								
normal	73/131 (55,7%)	3,71 [2,30; 8,35]	76/127 (59,8%)	3,02 [2,33; 4,01]	0,84 [0,52; 1,39] p=0,5041	0,93 [0,76; 1,15] p=0,5034	-4,10% [-16,20%; 7,90%] p=0,5028	0,88 [0,64; 1,23] p=0,4589
beeinträchtigt	6/13 (46,2%)	NA [0,82; NA]	12/18 (66,7%)	3,98 [2,89; 5,95]	0,43 [0,10; 1,86] p=0,2612	0,69 [0,35; 1,36] p=0,2834	-20,50% [-55,30%; 14,30%] p=0,2475	0,63 [0,23; 1,71] p=0,3690
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8876								
≤65kg	21/46 (45,7%)	6,36 [1,41; NA]	26/47 (55,3%)	3,84 [2,14; 12,09]	0,68 [0,30; 1,54] p=0,3538	0,82 [0,55; 1,24] p=0,3547	-9,70% [-29,90%; 10,60%] p=0,3489	0,86 [0,48; 1,55] p=0,6216
>65 - ≤85	37/69 (53,6%)	4,04 [2,99; 32,49]	38/64 (59,4%)	3,45 [2,79; 5,95]	0,79 [0,40; 1,57] p=0,5055	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5037	-5,80% [-22,60%; 11,10%] p=0,5029	0,84 [0,53; 1,33] p=0,4588
>85 kg	21/29 (72,4%)	1,84 [0,85; 4,34]	24/34 (70,6%)	2,89 [1,41; 4,14]	1,09 [0,36; 3,28] p=0,8740	1,03 [0,75; 1,40] p=0,8727	1,80% [-20,50%; 24,20%] p=0,8728	0,99 [0,54; 1,80] p=0,9699
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0300								
ECOG-PS 0	37/52 (71,2%)	1,46 [0,85; 3,48]	36/57 (63,2%)	2,86 [2,20; 3,98]	1,44 [0,64; 3,22] p=0,3775	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3747	8,00% [-9,60%; 25,60%] p=0,3722	1,36 [0,85; 2,17] p=0,1986
ECOG-PS ≥1	42/92 (45,7%)	19,35 [3,71; NA]	52/88 (59,1%)	3,65 [2,79; 7,42]	0,58 [0,32; 1,05] p=0,0720	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0736	-13,40% [-27,90%;	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0543

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							1,00%] p=0,0685	
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3788								
Europa	57/96 (59,4%)	3,22 [2,10; 4,37]	54/90 (60,0%)	3,02 [2,23; 5,72]	0,97 [0,54; 1,75] p=0,9310	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9308	-0,60% [-14,70%; 13,50%] p=0,9308	0,97 [0,66; 1,41] p=0,8630
Nordamerika	16/31 (51,6%)	3,73 [1,35; NA]	18/28 (64,3%)	3,04 [1,87; 3,91]	0,59 [0,21; 1,69] p=0,3294	0,80 [0,52; 1,25] p=0,3265	-12,70% [-37,70%; 12,30%] p=0,3202	0,64 [0,32; 1,28] p=0,2107
andere	6/17 (35,3%)	NA [0,95; NA]	16/27 (59,3%)	8,67 [2,14; NA]	0,38 [0,11; 1,32] p=0,1259	0,60 [0,29; 1,22] p=0,1558	-24,00% [-53,30%; 5,40%] p=0,1091	0,56 [0,21; 1,43] p=0,2230
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7127								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	64/111 (57,7%)	3,71 [2,33; 13,14]	70/116 (60,3%)	3,06 [2,63; 4,60]	0,90 [0,53; 1,52] p=0,6813	0,96 [0,77; 1,19] p=0,6810	-2,7% [-15,5%; 10,1%] p=0,6806	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4894
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	15/33 (45,5%)	3,37 [0,85; NA]	18/29 (62,1%)	3,45 [1,91; 5,78]	0,51 [0,18; 1,41] p=0,1944	0,73 [0,46; 1,17] p=0,1936	-16,6% [-41,1%; 7,9%] p=0,1839	0,79 [0,39; 1,59] p=0,5050
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	101/144 (70,1%)	3,06 [2,23; 3,71]	87/145 (60,0%)	5,26 [2,89; 11,11]	1,56 [0,96; 2,53] p=0,0717	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0737	10,10% [-0,80%; 21,10%] p=0,0705	1,24 [0,93; 1,66] p=0,1522

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7538								
<70 Jahre	20/35 (57,1%)	5,06 [1,71; NA]	20/35 (57,1%)	6,31 [2,79; NA]	1,00 [0,39; 2,58] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,50] p=1,0000	0,00% [-23,20%; 23,20%] p=1,0000	1,11 [0,59; 2,08] p=0,7414
≥70 Jahre	81/109 (74,3%)	2,79 [2,10; 3,52]	67/110 (60,9%)	4,37 [2,56; 11,11]	1,86 [1,04; 3,30] p=0,0345	1,22 [1,01; 1,47] p=0,0361	13,40% [1,10%; 25,70%] p=0,0322	1,27 [0,92; 1,76] p=0,1523
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6171								
weiblich	52/79 (65,8%)	3,48 [2,10; 20,86]	37/63 (58,7%)	6,83 [2,63; 51,35]	1,35 [0,68; 2,68] p=0,3870	1,12 [0,86; 1,46] p=0,3918	7,10% [-8,90%; 23,10%] p=0,3860	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4486
männlich	49/65 (75,4%)	2,79 [2,10; 3,52]	50/82 (61,0%)	4,17 [2,56; 11,11]	1,96 [0,96; 4,02] p=0,0652	1,24 [0,99; 1,54] p=0,0611	14,40% [-0,50%; 29,30%] p=0,0575	1,38 [0,93; 2,06] p=0,1134
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8941								
weiß	84/122 (68,9%)	3,25 [2,37; 4,40]	67/112 (59,8%)	5,26 [2,83; 11,11]	1,49 [0,87; 2,54] p=0,1500	1,15 [0,95; 1,40] p=0,1535	9,00% [-3,20%; 21,30%] p=0,1483	1,16 [0,84; 1,61] p=0,3636
andere	8/12 (66,7%)	26,96 [0,76; 48,66]	13/22 (59,1%)	3,52 [2,37; NA]	1,39 [0,32; 6,03] p=0,6687	1,13 [0,66; 1,92] p=0,6556	7,60% [-26,10%; 41,20%] p=0,6592	1,13 [0,46; 2,76] p=0,7858
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8538								
Stadium I	34/50 (68,0%)	3,48 [2,43; 16,13]	31/48 (64,6%)	5,65 [2,63; 44,39]	1,17 [0,50; 2,69] p=0,7219	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7210	3,40% [-15,30%; 22,10%] p=0,6538	1,12 [0,68; 1,83] p=0,6538

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							22,10% p=0,7205	
Stadium II	39/54 (72,2%)	2,79 [2,10; 4,40]	35/57 (61,4%)	4,21 [2,10; 22,18]	1,63 [0,73; 3,63] p=0,2290	1,18 [0,90; 1,53] p=0,2284	10,80% [-6,60%; 28,20%] p=0,2227	1,31 [0,83; 2,09] p=0,2505
Stadium III	28/40 (70,0%)	3,06 [1,45; 14,62]	21/40 (52,5%)	6,31 [2,07; 55,85]	2,11 [0,84; 5,29] p=0,1104	1,33 [0,93; 1,91] p=0,1151	17,50% [-3,50%; 38,50%] p=0,1025	1,34 [0,76; 2,36] p=0,3155
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2281								
Standardrisiko	73/105 (69,5%)	3,06 [2,37; 4,40]	66/111 (59,5%)	5,26 [2,83; 11,11]	1,55 [0,89; 2,73] p=0,1236	1,17 [0,96; 1,43] p=0,1237	10,10% [-2,60%; 22,80%] p=0,1200	1,24 [0,88; 1,73] p=0,2149
Hochrisiko	18/20 (90,0%)	2,10 [1,45; 3,48]	11/18 (61,1%)	8,54 [1,38; 29,24]	5,73 [1,00; 32,67] p=0,0390	1,47 [0,99; 2,19] p=0,0556	28,90% [2,80%; 55,00%] p=0,0299	2,33 [1,06; 5,11] p=0,0348
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7587								
normal	92/131 (70,2%)	3,06 [2,23; 4,40]	76/127 (59,8%)	4,37 [2,83; 8,94]	1,58 [0,94; 2,65] p=0,0807	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0829	10,40% [-1,20%; 22,00%] p=0,0786	1,22 [0,90; 1,66] p=0,2062
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	2,56 [0,92; NA]	11/18 (61,1%)	29,37 [1,41; 55,85]	1,43 [0,32; 6,49] p=0,6465	1,13 [0,68; 1,90] p=0,6362	8,10% [-25,60%; 41,80%] p=0,6369	1,59 [0,64; 3,96] p=0,3194
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0892								
≤65kg	31/46 (67,4%)	2,81 [0,95; 34,63]	24/47 (51,1%)	22,18 [2,14; NA]	1,98 [0,85; 4,59] p=0,1112	1,32 [0,94; 1,86] p=0,1145	16,30% [-3,40%;	1,51 [0,88; 2,59] p=0,1353

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							36,00%] p=0,1041	
>65 - ≤85	47/69 (68,1%)	2,99 [2,10; 3,71]	34/64 (53,1%)	8,35 [3,25; 55,85]	1,89 [0,93; 3,82] p=0,0778	1,28 [0,97; 1,70] p=0,0831	15,00% [-1,50%; 31,40%] p=0,0740	1,50 [0,96; 2,34] p=0,0739
>85 kg	23/29 (79,3%)	3,52 [1,71; 11,07]	29/34 (85,3%)	2,81 [1,41; 4,21]	0,66 [0,18; 2,44] p=0,5362	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5397	-6,00% [-24,90%; 13,00%] p=0,5360	0,68 [0,39; 1,19] p=0,1787
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6241								
ECOG-PS 0	39/52 (75,0%)	3,02 [2,43; 6,34]	37/57 (64,9%)	3,52 [2,56; 8,54]	1,62 [0,71; 3,72] p=0,2544	1,16 [0,90; 1,48] p=0,2519	10,10% [-7,00%; 27,20%] p=0,2473	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5926
ECOG-PS ≥1	62/92 (67,4%)	3,06 [1,71; 5,55]	50/88 (56,8%)	5,91 [2,92; 50,96]	1,57 [0,86; 2,88] p=0,1447	1,19 [0,94; 1,49] p=0,1477	10,60% [-3,50%; 24,70%] p=0,1417	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1558
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4253								
Europa	66/96 (68,8%)	3,06 [2,43; 5,72]	52/90 (57,8%)	8,54 [3,71; 44,39]	1,61 [0,88; 2,93] p=0,1215	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1251	11,00% [-2,80%; 24,80%] p=0,1188	1,29 [0,89; 1,86] p=0,1748
Nordamerika	25/31 (80,6%)	2,10 [1,45; 4,40]	21/28 (75,0%)	1,48 [1,38; 5,26]	1,39 [0,40; 4,78] p=0,6045	1,07 [0,82; 1,42] p=0,6046	5,60% [-15,60%; 26,90%] p=0,6022	0,83 [0,46; 1,52] p=0,5543
andere	10/17 (58,8%)	2,22 [0,85; NA]	14/27 (51,9%)	5,65 [2,14; NA]	1,33 [0,39; 4,52] p=0,6548	1,13 [0,66; 1,94] p=0,6463	7,00% [-23,10%; 37,00%] p=0,6492	1,50 [0,66; 3,40] p=0,3311

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3417								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	83/111 (74,8%)	2,83 [2,10; 3,48]	69/116 (59,5%)	5,26 [2,63; 11,11]	2,02 [1,15; 3,56] p=0,0146	1,26 [1,05; 1,51] p=0,0154	15,3% [3,2%; 27,3%] p=0,0128	1,34 [0,97; 1,86] p=0,0729
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	18/33 (54,5%)	5,72 [1,71; NA]	18/29 (62,1%)	4,65 [1,45; 55,85]	0,73 [0,27; 2,03] p=0,5524	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5483	-7,5% [-32,0%; 17,0%] p=0,5473	0,92 [0,48; 1,79] p=0,8117
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	100/144 (69,4%)	2,79 [1,84; 3,94]	93/145 (64,1%)	2,79 [2,23; 4,17]	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3444	1,08 [0,92; 1,27] p=0,3466	5,20% [-5,60%; 16,10%] p=0,3454	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8341
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,8994								
<70 Jahre	25/35 (71,4%)	2,79 [1,38; 20,11]	27/35 (77,1%)	2,81 [1,45; 5,22]	0,74 [0,25; 2,17] p=0,5871	0,93 [0,70; 1,22] p=0,5853	-5,70% [-26,10%; 14,70%] p=0,5836	0,99 [0,57; 1,73] p=0,9833
≥70 Jahre	75/109 (68,8%)	2,79 [1,81; 3,65]	66/110 (60,0%)	2,79 [2,23; 5,29]	1,47 [0,84; 2,57] p=0,1745	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1755	8,80% [-3,80%; 21,40%] p=0,1716	1,07 [0,76; 1,49] p=0,7038
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2069								
weiblich	56/79 (70,9%)	2,91 [1,61; 4,47]	38/63 (60,3%)	5,06 [2,56; 17,28]	1,60 [0,80; 3,23] p=0,1875	1,18 [0,92; 1,50] p=0,1967	10,60% [-5,10%; 26,30%] p=0,1869	1,28 [0,84; 1,94] p=0,2460
männlich	44/65 (67,7%)	2,76 [1,58; 4,17]	55/82 (67,1%)	2,23 [1,45; 2,86]	1,03 [0,51; 2,06] p=0,9368	1,01 [0,81; 1,27] p=0,9366	0,60% [-14,60%;] p=0,9366	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5641

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							15,90%] p=0,9366	
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1484								
weiß	84/122 (68,9%)	2,79 [1,68; 3,94]	71/112 (63,4%)	2,79 [2,17; 4,17]	1,28 [0,74; 2,20] p=0,3787	1,09 [0,90; 1,31] p=0,3802	5,50% [-6,70%; 17,60%] p=0,3777	1,05 [0,76; 1,45] p=0,7735
andere	6/12 (50,0%)	37,91 [1,48; NA]	14/22 (63,6%)	2,60 [1,45; 24,97]	0,57 [0,14; 2,38] p=0,4469	0,79 [0,41; 1,50] p=0,4657	-13,60% [-48,30%; 21,10%] p=0,4412	0,47 [0,18; 1,26] p=0,1335
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5877								
Stadium I	37/50 (74,0%)	2,76 [1,48; 6,01]	35/48 (72,9%)	3,52 [2,23; 5,52]	1,06 [0,43; 2,59] p=0,9038	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9034	1,10% [-16,40%; 18,60%] p=0,9034	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9204
Stadium II	36/54 (66,7%)	2,10 [1,41; 3,06]	39/57 (68,4%)	1,63 [0,99; 2,89]	0,92 [0,42; 2,04] p=0,8443	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8437	-1,80% [-19,20%; 15,70%] p=0,8436	0,93 [0,58; 1,48] p=0,7609
Stadium III	27/40 (67,5%)	3,96 [2,33; 5,98]	19/40 (47,5%)	8,48 [2,37; NA]	2,30 [0,93; 5,69] p=0,0722	1,42 [0,96; 2,10] p=0,0777	20,00% [-1,20%; 41,20%] p=0,0647	1,37 [0,76; 2,49] p=0,2979
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4495								
Standardrisiko	76/105 (72,4%)	2,79 [2,23; 4,17]	70/111 (63,1%)	3,29 [2,56; 5,22]	1,53 [0,86; 2,73] p=0,1446	1,15 [0,95; 1,38] p=0,1443	9,30% [-3,10%; 21,70%] p=0,1408	1,10 [0,79; 1,53] p=0,5761
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	1,99 [0,76; NA]	12/18 (66,7%)	2,53 [0,82; 34,56]	0,50 [0,13; 1,86] p=0,3052	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3023	-16,70% [-47,60%;]	0,83 [0,35; 1,97] p=0,6759

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							14,20%] p=0,2903	
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6262								
normal	91/131 (69,5%)	2,79 [1,68; 3,65]	83/127 (65,4%)	2,79 [2,17; 4,14]	1,21 [0,72; 2,03] p=0,4819	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4820	4,10% [-7,30%; 15,50%] p=0,4809	1,01 [0,75; 1,37] p=0,9533
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	3,94 [0,92; NA]	10/18 (55,6%)	6,93 [1,41; NA]	1,80 [0,40; 8,07] p=0,4480	1,25 [0,72; 2,16] p=0,4326	13,70% [-20,30%; 47,70%] p=0,4306	1,28 [0,52; 3,17] p=0,5966
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3990								
≤65kg	29/46 (63,0%)	2,92 [1,45; 9,46]	24/47 (51,1%)	5,52 [2,79; NA]	1,64 [0,71; 3,74] p=0,2459	1,24 [0,86; 1,76] p=0,2469	12,00% [-8,00%; 31,90%] p=0,2397	1,40 [0,81; 2,41] p=0,2319
>65 - ≤85	46/69 (66,7%)	3,01 [2,23; 5,06]	42/64 (65,6%)	2,89 [1,77; 6,93]	1,05 [0,51; 2,15] p=0,8994	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8991	1,00% [-15,10%; 17,10%] p=0,8991	0,98 [0,65; 1,50] p=0,9452
>85 kg	25/29 (86,2%)	1,68 [0,85; 3,02]	27/34 (79,4%)	1,41 [0,79; 2,79]	1,62 [0,42; 6,21] p=0,4824	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4739	6,80% [-11,70%; 25,30%] p=0,4716	0,78 [0,44; 1,37] p=0,3856
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7283								
ECOG-PS 0	40/52 (76,9%)	2,10 [0,95; 2,83]	40/57 (70,2%)	2,56 [1,51; 3,48]	1,42 [0,60; 3,35] p=0,4280	1,10 [0,88; 1,37] p=0,4247	6,70% [-9,80%; 23,20%] p=0,4228	1,14 [0,73; 1,78] p=0,5670
ECOG-PS ≥1	60/92 (65,2%)	3,06 [2,27; 5,98]	53/88 (60,2%)	4,14 [2,23; 8,48]	1,24 [0,68; 2,27] p=0,4899	1,08 [0,86; 1,36] p=0,4901	5,00% [-9,10%; 19,10%] p=0,4901	1,01 [0,69; 1,47] p=0,9544

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							19,10%] p=0,4884	
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4737								
Europa	68/96 (70,8%)	2,79 [1,64; 3,94]	55/90 (61,1%)	2,83 [1,51; 5,29]	1,54 [0,84; 2,85] p=0,1626	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1660	9,70% [-3,80%; 23,30%] p=0,1602	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6445
Nordamerika	25/31 (80,6%)	2,10 [0,85; 2,79]	21/28 (75,0%)	2,76 [0,79; 3,52]	1,39 [0,40; 4,78] p=0,6045	1,07 [0,82; 1,42] p=0,6046	5,60% [-15,60%; 26,90%] p=0,6022	1,02 [0,56; 1,86] p=0,9393
andere	7/17 (41,2%)	NA [1,45; NA]	17/27 (63,0%)	5,06 [1,87; NA]	0,41 [0,12; 1,43] p=0,1624	0,65 [0,35; 1,24] p=0,1917	-21,80% [-51,40%; 7,90%] p=0,1498	0,58 [0,24; 1,41] p=0,2281
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7989								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	76/111 (68,5%)	2,79 [1,81; 3,65]	70/116 (60,3%)	2,79 [2,23; 5,29]	1,43 [0,83; 2,47] p=0,2026	1,14 [0,93; 1,38] p=0,2023	8,1% [-4,3%; 20,5%] p=0,1994	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6832
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	24/33 (72,7%)	2,79 [1,38; 20,11]	23/29 (79,3%)	2,801 [1,45; 5,22]	0,70 [0,21; 2,27] p=0,5491	0,92 [0,69; 1,21] p=0,5436	-6,6% [-27,8%; 14,6%] p=0,5422	0,93 [0,52; 1,67] p=0,8167
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	100/144 (69,4%)	4,34 [3,48; 5,13]	96/145 (66,2%)	3,58 [2,56; 4,53]	1,16 [0,71; 1,90] p=0,5545	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5526	3,30% [-7,50%; 14,10%] p=0,5523	0,94 [0,70; 1,24] p=0,6440

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4069								
<70 Jahre	24/35 (68,6%)	3,20 [1,61; 5,13]	25/35 (71,4%)	4,24 [3,02; 20,50]	0,87 [0,31; 2,43] p=0,7957	0,96 [0,71; 1,30] p=0,7943	-2,90% [-24,30%; 18,60%] p=0,7941	1,16 [0,66; 2,03] p=0,6165
≥70 Jahre	76/109 (69,7%)	4,63 [3,48; 5,68]	71/110 (64,5%)	3,45 [2,07; 4,40]	1,26 [0,72; 2,23] p=0,4157	1,08 [0,90; 1,30] p=0,4153	5,20% [-7,20%; 17,60%] p=0,4138	0,87 [0,63; 1,21] p=0,4037
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3890								
weiblich	54/79 (68,4%)	4,73 [2,92; 6,04]	42/63 (66,7%)	2,56 [1,61; 4,24]	1,08 [0,53; 2,19] p=0,8315	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8314	1,70% [-13,80%; 17,20%] p=0,8311	0,82 [0,55; 1,24] p=0,3503
männlich	46/65 (70,8%)	4,30 [2,83; 4,89]	54/82 (65,9%)	4,24 [3,25; 8,28]	1,25 [0,62; 2,54] p=0,5271	1,07 [0,86; 1,34] p=0,5226	4,90% [-10,20%; 20,00%] p=0,5231	1,05 [0,70; 1,55] p=0,8246
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4390								
weiß	85/122 (69,7%)	4,50 [3,48; 5,55]	76/112 (67,9%)	3,71 [2,43; 4,86]	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7652	1,03 [0,86; 1,22] p=0,7650	1,80% [-10,10%; 13,70%] p=0,7648	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3811
andere	10/12 (83,3%)	1,77 [0,72; 34,63]	15/22 (68,2%)	2,56 [0,82; 4,24]	2,33 [0,40; 13,61] p=0,3458	1,22 [0,83; 1,79] p=0,3025	15,20% [-13,50%; 43,80%] p=0,3007	1,19 [0,52; 2,69] p=0,6834
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8998								
Stadium I	32/50 (64,0%)	5,55 [3,48; 18,66]	32/48 (66,7%)	4,21 [1,71; 11,86]	0,89 [0,39; 2,04] p=0,7827	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7815	-2,70% [-21,50%;]	0,87 [0,53; 1,43] p=0,5829

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							16,20% p=0,7814	
Stadium II	38/54 (70,4%)	3,65 [2,23; 4,63]	40/57 (70,2%)	3,45 [1,54; 4,86]	1,01 [0,45; 2,28] p=0,9822	1,00 [0,79; 1,28] p=0,9821	0,20% [-16,80%; 17,20%] p=0,9821	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8335
Stadium III	30/40 (75,0%)	4,50 [2,43; 8,97]	24/40 (60,0%)	3,52 [2,33; 5,72]	2,00 [0,77; 5,20] p=0,1547	1,25 [0,92; 1,70] p=0,1582	15,00% [-5,30%; 35,30%] p=0,1468	1,03 [0,60; 1,77] p=0,9112
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4767								
Standardrisiko	73/105 (69,5%)	4,50 [3,48; 5,68]	72/111 (64,9%)	4,01 [2,79; 5,58]	1,24 [0,70; 2,18] p=0,4673	1,07 [0,89; 1,29] p=0,4660	4,70% [-7,80%; 17,20%] p=0,4653	0,95 [0,69; 1,32] p=0,7732
Hochrisiko	16/20 (80,0%)	2,69 [1,45; 4,76]	13/18 (72,2%)	2,56 [1,41; 50,89]	1,54 [0,34; 6,93] p=0,5785	1,11 [0,77; 1,59] p=0,5784	7,80% [-19,30%; 34,90%] p=0,5740	1,22 [0,58; 2,55] p=0,6058
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8616								
normal	93/131 (71,0%)	4,34 [3,48; 5,16]	85/127 (66,9%)	3,52 [2,33; 4,40]	1,21 [0,71; 2,05] p=0,4814	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4815	4,10% [-7,20%; 15,30%] p=0,4803	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5593
beeinträchtigt	7/13 (53,8%)	4,86 [1,18; NA]	11/18 (61,1%)	5,26 [2,00; NA]	0,74 [0,17; 3,15] p=0,6907	0,88 [0,47; 1,64] p=0,6909	-7,30% [-42,50%; 28,00%] p=0,6861	1,11 [0,42; 2,89] p=0,8319
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6546								
≤65kg	29/46 (63,0%)	3,48 [1,87; 7,16]	30/47 (63,8%)	2,89 [1,54; 4,40]	0,97 [0,42; 2,25] p=0,9376	0,99 [0,72; 1,34] p=0,9373	-0,80% [-20,40%; p=0,6680	0,89 [0,53; 1,50] p=0,6680

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							18,80% p=0,9373	
>65 - ≤85	46/69 (66,7%)	4,89 [3,71; 9,30]	40/64 (62,5%)	4,24 [2,56; 8,28]	1,20 [0,59; 2,44] p=0,6168	1,07 [0,83; 1,37] p=0,6167	4,20% [-12,10%; 20,40%] p=0,6155	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5222
>85 kg	25/29 (86,2%)	3,25 [1,64; 4,63]	26/34 (76,5%)	3,84 [1,71; 5,55]	1,92 [0,51; 7,20] p=0,3305	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3207	9,70% [-9,30%; 28,70%] p=0,3151	1,25 [0,72; 2,17] p=0,4360
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3225								
ECOG-PS 0	38/52 (73,1%)	4,34 [2,79; 5,68]	35/57 (61,4%)	3,98 [2,20; 11,11]	1,71 [0,76; 3,84] p=0,1976	1,19 [0,91; 1,55] p=0,1959	11,70% [-5,80%; 29,10%] p=0,1902	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6188
ECOG-PS ≥1	62/92 (67,4%)	4,30 [2,92; 5,58]	61/88 (69,3%)	3,52 [2,33; 4,53]	0,92 [0,49; 1,72] p=0,7818	0,97 [0,80; 1,19] p=0,7811	-1,90% [-15,50%; 11,70%] p=0,7810	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3216
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7690								
Europa	65/96 (67,7%)	4,86 [3,48; 8,97]	59/90 (65,6%)	3,98 [2,43; 5,55]	1,10 [0,60; 2,03] p=0,7562	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7559	2,20% [-11,40%; 15,70%] p=0,7557	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4383
Nordamerika	24/31 (77,4%)	3,52 [2,10; 5,55]	18/28 (64,3%)	3,45 [1,41; 22,80]	1,91 [0,61; 5,97] p=0,2701	1,20 [0,86; 1,68] p=0,2770	13,10% [-9,90%; 36,20%] p=0,2642	1,11 [0,60; 2,07] p=0,7330
andere	11/17 (64,7%)	3,14 [1,45; NA]	19/27 (70,4%)	3,52 [1,51; 10,97]	0,77 [0,21; 2,81] p=0,6978	0,92 [0,60; 1,41] p=0,7007	-5,70% [-34,20%; 22,80%] p=0,6969	0,99 [0,47; 2,12] p=0,9871

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,6079								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	77/111 (69,4%)	4,63 [3,48; 5,68]	74/116 (63,8%)	3,52 [2,20; 4,53]	1,29 [0,74; 2,24] p=0,3746	1,09 [0,90; 1,31] p=0,3736	5,6% [-6,7%; 17,8%] p=0,3722	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5225
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	23/33 (69,7%)	3,20 [1,68; 5,13]	22/29 (75,9%)	4,21 [2,79; 20,50]	0,73 [0,24; 2,26] p=0,5902	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5854	-6,2% [-28,3%; 15,9%] p=0,5845	1,08 [0,60; 1,94] p=0,8014
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	92/144 (63,9%)	3,06 [1,64; 5,55]	106/145 (73,1%)	1,64 [1,41; 2,37]	0,65 [0,39; 1,07] p=0,0845	0,87 [0,75; 1,02] p=0,0892	-9,30% [-19,90%; 1,30%] p=0,0860	0,69 [0,51; 0,92] p=0,0108
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,0526								
<70 Jahre	14/35 (40,0%)	NA [1,45; NA]	28/35 (80,0%)	2,00 [0,95; 3,71]	0,17 [0,06; 0,49] p=0,0007	0,50 [0,32; 0,78] p=0,0019	-40,00% [-61,00%; -19,00%] p=0,0002	0,41 [0,21; 0,79] p=0,0073
≥70 Jahre	78/109 (71,6%)	2,79 [1,45; 4,21]	78/110 (70,9%)	1,48 [0,99; 2,53]	1,03 [0,57; 1,85] p=0,9155	1,01 [0,85; 1,19] p=0,9153	0,70% [-11,30%; 12,60%] p=0,9153	0,77 [0,56; 1,06] p=0,1130
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5662								
weiblich	48/79 (60,8%)	4,25 [1,51; 14,13]	46/63 (73,0%)	1,91 [1,45; 3,52]	0,57 [0,28; 1,17] p=0,1264	0,83 [0,66; 1,05] p=0,1210	-12,30% [-27,60%; 3,10%] p=0,1179	0,63 [0,41; 0,95] p=0,0274
männlich	44/65 (67,7%)	2,43 [1,45; 3,94]	60/82 (73,2%)	1,48 [0,95; 2,53]	0,77 [0,38; 1,57] p=0,4699	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4740	-5,50% [-20,40%;] p=0,1627	0,75 [0,50; 1,12] p=0,1627

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							9,40%] p=0,4703	
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1325								
weiß	78/122 (63,9%)	3,25 [1,71; 5,55]	80/112 (71,4%)	1,64 [1,22; 3,35]	0,71 [0,41; 1,23] p=0,2224	0,90 [0,75; 1,07] p=0,2208	-7,50% [-19,40%; 4,40%] p=0,2187	0,69 [0,50; 0,95] p=0,0231
andere	6/12 (50,0%)	NA [0,72; NA]	18/22 (81,8%)	1,51 [0,76; 3,52]	0,22 [0,05; 1,06] p=0,0552	0,61 [0,34; 1,11] p=0,1071	-31,80% [-64,40%; 0,70%] p=0,0554	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0258
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8100								
Stadium I	35/50 (70,0%)	1,45 [0,85; 3,25]	42/48 (87,5%)	1,45 [0,79; 2,10]	0,33 [0,12; 0,95] p=0,0357	0,80 [0,65; 0,99] p=0,0378	-17,50% [-33,30%; - 1,70%] p=0,0297	0,65 [0,41; 1,04] p=0,0709
Stadium II	36/54 (66,7%)	3,06 [1,61; 8,61]	40/57 (70,2%)	1,48 [0,82; 3,71]	0,85 [0,38; 1,89] p=0,6922	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6916	-3,50% [-20,80%; 13,80%] p=0,6909	0,77 [0,48; 1,22] p=0,2600
Stadium III	21/40 (52,5%)	14,13 [1,71; NA]	24/40 (60,0%)	3,71 [1,48; 6,34]	0,74 [0,30; 1,79] p=0,5017	0,88 [0,59; 1,29] p=0,5005	-7,50% [-29,20%; 14,20%] p=0,4977	0,59 [0,32; 1,07] p=0,0824
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2871								
Standardrisiko	71/105 (67,6%)	3,02 [1,58; 4,73]	86/111 (77,5%)	1,48 [0,95; 2,17]	0,61 [0,33; 1,11] p=0,1049	0,87 [0,74; 1,03] p=0,1082	-9,90% [-21,70%; 2,00%] p=0,1031	0,62 [0,45; 0,86] p=0,0039
Hochrisiko	11/20 (55,0%)	8,61 [1,41; NA]	9/18 (50,0%)	17,97 [0,85; NA]	1,22 [0,34; 4,38] p=0,7610	1,10 [0,60; 2,02] p=0,7589	5,00% [-26,80%;	1,02 [0,41; 2,51] p=0,9701

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							36,80%] p=0,7577	
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3428								
normal	85/131 (64,9%)	2,92 [1,61; 5,55]	91/127 (71,7%)	1,64 [1,41; 2,53]	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2440	0,91 [0,77; 1,07] p=0,2438	-6,80% [-18,10%; 4,60%] p=0,2415	0,71 [0,52; 0,96] p=0,0265
beeinträchtigt	7/13 (53,8%)	4,21 [0,92; NA]	15/18 (83,3%)	1,87 [0,82; 4,40]	0,23 [0,04; 1,22] p=0,0791	0,65 [0,38; 1,11] p=0,1156	-29,50% [-61,60%; 2,60%] p=0,0718	0,45 [0,18; 1,12] p=0,0849
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8764								
≤65kg	26/46 (56,5%)	2,83 [1,02; NA]	33/47 (70,2%)	2,14 [1,45; 4,01]	0,55 [0,23; 1,30] p=0,1728	0,81 [0,59; 1,10] p=0,1765	-13,70% [-33,10%; 5,70%] p=0,1665	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1500
>65 - ≤85	44/69 (63,8%)	3,94 [2,10; 8,51]	44/64 (68,8%)	1,51 [0,82; 3,52]	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5456	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5436	-5,00% [-21,00%; 11,10%] p=0,5429	0,73 [0,47; 1,12] p=0,1465
>85 kg	22/29 (75,9%)	2,33 [1,41; 13,08]	29/34 (85,3%)	1,45 [0,79; 2,23]	0,54 [0,15; 1,94] p=0,3458	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3548	-9,40% [-29,00%; 10,20%] p=0,3457	0,56 [0,31; 1,00] p=0,0488
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1549								
ECOG-PS 0	41/52 (78,8%)	2,10 [1,02; 3,02]	44/57 (77,2%)	1,50 [0,79; 2,37]	1,10 [0,44; 2,73] p=0,8359	1,02 [0,84; 1,25] p=0,8349	1,70% [-13,90%; 17,20%] p=0,8350	0,86 [0,56; 1,34] p=0,5160
ECOG-PS ≥1	51/92 (55,4%)	5,82 [1,87; 42,45]	62/88 (70,5%)	2,10 [1,41; 3,71]	0,52 [0,28; 0,96] p=0,0377	0,79 [0,63; 0,99] p=0,0391	-15,00% [-28,90%; -	0,58 [0,40; 0,85] p=0,0052

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							1,10%] p=0,0346	
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4272								
Europa	60/96 (62,5%)	3,06 [1,71; 8,61]	61/90 (67,8%)	2,17 [1,41; 4,01]	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4518	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4503	-5,30% [-19,00%; 8,40%] p=0,4494	0,73 [0,51; 1,05] p=0,0898
Nordamerika	24/31 (77,4%)	2,10 [0,82; 5,55]	22/28 (78,6%)	1,10 [0,76; 2,63]	0,94 [0,27; 3,21] p=0,9158	0,98 [0,75; 1,29] p=0,9150	-1,20% [-22,30%; 20,00%] p=0,9150	0,69 [0,38; 1,26] p=0,2261
andere	8/17 (47,1%)	8,71 [0,79; NA]	23/27 (85,2%)	1,48 [0,79; 3,52]	0,15 [0,04; 0,64] p=0,0076	0,55 [0,33; 0,94] p=0,0277	-38,10% [-65,40%; -10,90%] p=0,0061	0,44 [0,19; 1,00] p=0,0490
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,043								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	79/111 (71,2%)	2,79 [1,45; 4,30]	82/116 (70,7%)	1,48 [1,12; 2,53]	1,02 [0,58; 1,82] p=0,9365	1,01 [0,85; 1,19] p=0,9363	0,5% [-11,3%; 12,3%] p=0,9363	0,78 [0,57; 1,07] p=0,1235
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	13/33 (39,4%)	NA [1,58; NA]	24/29 (82,8%)	2,02 [0,95; 3,71]	0,14 [0,04; 0,45] p=0,0006	0,48 [0,30; 0,75] p=0,0014	-43,4% [-65,0%; -21,8%] p=<0,0001	0,38 [0,19; 0,76] p=0,0059
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	113/144 (78,5%)	4,70 [3,48; 6,01]	107/145 (73,8%)	3,71 [2,83; 4,40]	1,30 [0,75; 2,23] p=0,3505	1,06 [0,94; 1,21] p=0,3490	4,70% [-5,10%; 14,50%] p=0,3472	0,88 [0,67; 1,16] p=0,3678

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,0946								
<70 Jahre	28/35 (80,0%)	3,27 [1,71; 5,72]	28/35 (80,0%)	5,13 [3,68; 11,79]	1,00 [0,31; 3,23] p=1,0000	1,00 [0,79; 1,26] p=1,0000	0,00% [-18,70%; 18,70%] p=1,0000	1,32 [0,78; 2,24] p=0,3007
≥70 Jahre	85/109 (78,0%)	5,26 [3,52; 11,17]	79/110 (71,8%)	2,86 [2,23; 4,24]	1,39 [0,75; 2,57] p=0,2941	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2941	6,20% [-5,30%; 17,60%] p=0,2916	0,79 [0,58; 1,08] p=0,1354
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7227								
weiblich	64/79 (81,0%)	4,47 [2,92; 6,74]	51/63 (81,0%)	3,68 [2,23; 4,24]	1,00 [0,43; 2,33] p=0,9928	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9927	0,10% [-12,90%; 13,10%] p=0,9927	0,81 [0,56; 1,18] p=0,2672
männlich	49/65 (75,4%)	4,89 [2,99; 14,75]	56/82 (68,3%)	4,24 [2,83; 5,26]	1,42 [0,68; 2,95] p=0,3462	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3392	7,10% [-7,40%; 21,60%] p=0,3387	0,93 [0,63; 1,37] p=0,6991
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8132								
weiß	94/122 (77,0%)	5,08 [3,52; 8,31]	83/112 (74,1%)	4,24 [3,15; 5,13]	1,17 [0,65; 2,13] p=0,6012	1,04 [0,90; 1,20] p=0,6016	2,90% [-8,10%; 14,00%] p=0,6009	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2865
andere	10/12 (83,3%)	3,83 [1,45; 48,07]	18/22 (81,8%)	2,33 [1,48; 4,17]	1,11 [0,17; 7,17] p=0,9131	1,02 [0,74; 1,40] p=0,9107	1,50% [-25,00%; 28,10%] p=0,9109	0,83 [0,37; 1,84] p=0,6449
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5810								
Stadium I	39/50 (78,0%)	5,36 [2,37; 11,17]	35/48 (72,9%)	4,24 [2,86; 9,33]	1,32 [0,52; 3,32] p=0,5606	1,07 [0,85; 1,34] p=0,5601	5,10% [-11,90%; 22,10%] p=0,5601	0,99 [0,63; 1,57] p=0,9726

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							22,10% p=0,5584	
Stadium II	43/54 (79,6%)	4,63 [2,83; 13,08]	44/57 (77,2%)	3,71 [2,23; 4,86]	1,16 [0,47; 2,86] p=0,7563	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7550	2,40% [-12,90%; 17,70%] p=0,7549	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5554
Stadium III	31/40 (77,5%)	3,98 [2,10; 8,31]	28/40 (70,0%)	2,37 [1,68; 3,98]	1,48 [0,54; 4,03] p=0,4487	1,11 [0,85; 1,44] p=0,4477	7,50% [-11,70%; 26,70%] p=0,4442	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2114
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4905								
Standardrisiko	81/105 (77,1%)	4,86 [3,52; 7,59]	83/111 (74,8%)	3,52 [2,79; 4,86]	1,14 [0,61; 2,13] p=0,6848	1,03 [0,89; 1,20] p=0,6838	2,40% [-9,00%; 13,80%] p=0,6837	0,83 [0,61; 1,13] p=0,2291
Hochrisiko	17/20 (85,0%)	3,52 [0,99; 11,17]	14/18 (77,8%)	3,71 [1,41; 5,19]	1,62 [0,31; 8,48] p=0,5715	1,09 [0,80; 1,49] p=0,5720	7,20% [-17,60%; 32,00%] p=0,5677	1,06 [0,52; 2,17] p=0,8785
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3608								
normal	105/131 (80,2%)	4,89 [3,52; 6,74]	94/127 (74,0%)	3,75 [2,83; 4,86]	1,42 [0,79; 2,54] p=0,2415	1,08 [0,95; 1,24] p=0,2430	6,10% [-4,10%; 16,40%] p=0,2401	0,92 [0,69; 1,21] p=0,5429
beeinträchtigt	8/13 (61,5%)	2,17 [0,92; NA]	13/18 (72,2%)	2,79 [1,41; 5,95]	0,61 [0,14; 2,81] p=0,5368	0,85 [0,51; 1,43] p=0,5435	-10,70% [-44,30%; 22,90%] p=0,5329	0,80 [0,33; 1,97] p=0,6289
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5964								
≤65kg	37/46 (80,4%)	4,88 [2,79; 6,74]	34/47 (72,3%)	4,24 [2,79; 9,33]	1,57 [0,60; 4,14] p=0,3610	1,11 [0,89; 1,40] p=0,3599	8,10% [-9,10%;	1,09 [0,68; 1,75] p=0,7111

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							25,30%] p=0,3556	
>65 - ≤85	54/69 (78,3%)	4,40 [2,79; 12,22]	49/64 (76,6%)	3,55 [2,37; 4,40]	1,10 [0,49; 2,49] p=0,8156	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8152	1,70% [-12,50%; 15,90%] p=0,8150	0,78 [0,53; 1,16] p=0,2233
>85 kg	22/29 (75,9%)	5,72 [1,81; 22,21]	24/34 (70,6%)	3,33 [2,14; 5,32]	1,31 [0,42; 4,04] p=0,6410	1,07 [0,80; 1,45] p=0,6364	5,30% [-16,60%; 27,10%] p=0,6361	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5379
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9511								
ECOG-PS 0	44/52 (84,6%)	4,80 [2,33; 8,61]	42/57 (73,7%)	2,86 [2,14; 5,58]	1,96 [0,76; 5,11] p=0,1643	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1615	10,90% [-4,10%; 26,00%] p=0,1549	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6835
ECOG-PS ≥1	69/92 (75,0%)	4,47 [3,06; 8,31]	65/88 (73,9%)	3,75 [2,83; 4,86]	1,06 [0,54; 2,07] p=0,8617	1,01 [0,85; 1,21] p=0,8614	1,10% [-11,60%; 13,90%] p=0,8613	0,88 [0,62; 1,24] p=0,4567
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5086								
Europa	71/96 (74,0%)	5,91 [4,17; 11,17]	65/90 (72,2%)	4,53 [3,15; 5,95]	1,09 [0,57; 2,09] p=0,7901	1,02 [0,86; 1,22] p=0,7898	1,70% [-11,00%; 14,50%] p=0,7896	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2275
Nordamerika	27/31 (87,1%)	3,29 [1,71; 5,58]	21/28 (75,0%)	2,79 [1,48; 4,24]	2,25 [0,58; 8,72] p=0,2375	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2470	12,10% [-7,80%; 32,00%] p=0,2338	0,91 [0,51; 1,64] p=0,7580
andere	15/17 (88,2%)	2,46 [0,92; 6,74]	21/27 (77,8%)	2,83 [1,68; 4,24]	2,14 [0,38; 12,11] p=0,3866	1,13 [0,87; 1,48] p=0,3527	10,50% [-11,50%; 32,40%] p=0,3497	1,29 [0,66; 2,54] p=0,4503

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhö - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,2282								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	87/111 (78,4%)	4,90 [3,52; 11,17]	84/116 (72,4%)	3,52 [2,46; 4,37]	1,38 [0,75; 2,54] p=0,2985	1,08 [0,93; 1,26] p=0,2974	6,0% [-5,2%; 17,1%] p=0,2953	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1988
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	26/33 (78,8%)	3,27 [2,10; 5,72]	23/29 (79,3%)	4,86 [3,52; 11,76]	0,97 [0,28; 3,30] p=0,9601	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9598	-0,5% [-20,8%; 19,8%] p=0,9598	1,20 [0,68; 2,12] p=0,5198

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte

Anhang 4-H Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	71/144 (49,3%)	11,60 [4,57; 26,88]	74/145 (51,0%)	13,86 [7,49; 30,88]	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7588	0,96 [0,77; 1,22] p=0,7601	-1,80% [-13,30%; 9,70%] p=0,7598	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6188
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,8752								
<70 Jahre	15/35 (42,9%)	11,53 [3,02; NA]	19/35 (54,3%)	15,24 [3,52; NA]	0,63 [0,25; 1,62] p=0,3423	0,79 [0,48; 1,29] p=0,3430	-11,40% [-34,70%; 11,80%] p=0,3356	1,00 [0,51; 1,98] p=0,9984
≥ 70 Jahre	56/109 (51,4%)	11,60 [3,71; 35,71]	55/110 (50,0%)	13,86 [5,22; 34,04]	1,06 [0,62; 1,79] p=0,8390	1,03 [0,79; 1,33] p=0,8386	1,40% [-11,90%; 14,60%] p=0,8386	1,04 [0,72; 1,51] p=0,8301
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8599								
weiblich	40/79 (50,6%)	11,60 [3,71; 26,88]	32/63 (50,8%)	15,24 [8,54; 28,22]	0,99 [0,51; 1,93] p=0,9849	1,00 [0,72; 1,38] p=0,9848	-0,20% [-16,70%; 16,40%] p=0,9848	1,06 [0,66; 1,69] p=0,8140
männlich	31/65 (47,7%)	11,53 [3,25; NA]	42/82 (51,2%)	9,17 [4,73; 45,47]	0,87 [0,45; 1,67] p=0,6720	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6725	-3,50% [-19,80%; 12,70%] p=0,6708	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9651

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1346								
weiß	63/122 (51,6%)	9,86 [3,71; 25,10]	56/112 (50,0%)	20,04 [8,67; 34,04]	1,07 [0,64; 1,78] p=0,8026	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8023	1,60% [-11,20%; 14,50%] p=0,8021	1,18 [0,82; 1,70] p=0,3634
andere	6/12 (50,0%)	26,51 [1,45; NA]	13/22 (59,1%)	4,01 [1,45; 41,20]	0,69 [0,17; 2,85] p=0,6152	0,85 [0,44; 1,64] p=0,6220	-9,10% [-44,10%; 25,90%] p=0,6103	0,58 [0,22; 1,54] p=0,2724
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5974								
Stadium I	30/50 (60,0%)	11,53 [4,73; 26,51]	24/48 (50,0%)	13,67 [5,22; NA]	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3222	1,20 [0,83; 1,72] p=0,3239	10,00% [-9,60%; 29,60%] p=0,3175	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3537
Stadium II	27/54 (50,0%)	3,02 [1,41; 55,23]	35/57 (61,4%)	7,49 [3,48; 23,49]	0,63 [0,30; 1,34] p=0,2286	0,81 [0,58; 1,14] p=0,2320	-11,40% [-29,80%; 7,00%] p=0,2238	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8475
Stadium III	14/40 (35,0%)	NA [3,94; NA]	15/40 (37,5%)	28,22 [4,40; NA]	0,90 [0,36; 2,23] p=0,8172	0,93 [0,52; 1,67] p=0,8162	-2,50% [-23,60%; 18,60%] p=0,8160	0,80 [0,39; 1,67] p=0,5559
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6431								
Standardrisiko	53/105 (50,5%)	11,53 [3,94; 35,71]	52/111 (46,8%)	22,83 [9,17; 45,47]	1,16 [0,68; 1,97] p=0,5946	1,08 [0,82; 1,42] p=0,5937	3,60% [-9,70%; 17,00%] p=0,5935	1,17 [0,80; 1,72] p=0,4189
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	5,58 [1,45; NA]	11/18 (61,1%)	8,54 [2,17; 30,88]	0,64 [0,17; 2,31] p=0,4973	0,82 [0,46; 1,45] p=0,4922	-11,10% [-42,50%; 20,30%] p=0,4883	0,99 [0,42; 2,36] p=0,9873

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1341								
normal	67/131 (51,1%)	11,53 [3,71; 26,51]	63/127 (49,6%)	11,14 [5,62; 34,04]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8052	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8049	1,50% [-10,70%; 13,70%] p=0,8048	1,13 [0,80; 1,59] p=0,4988
beeinträchtigt	4/13 (30,8%)	NA [3,94; NA]	11/18 (61,1%)	20,04 [2,89; 30,88]	0,28 [0,06; 1,28] p=0,1008	0,50 [0,21; 1,23] p=0,1328	-30,30% [-64,10%; 3,40%] p=0,0777	0,50 [0,16; 1,58] p=0,2373
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9100								
≤65kg	22/46 (47,8%)	22,87 [2,86; NA]	21/47 (44,7%)	20,04 [4,86; NA]	1,14 [0,50; 2,57] p=0,7623	1,07 [0,69; 1,66] p=0,7611	3,10% [-17,10%; 23,40%] p=0,7609	1,10 [0,60; 2,00] p=0,7581
>65 - ≤85	31/69 (44,9%)	11,60 [4,73; NA]	32/64 (50,0%)	16,56 [5,62; 49,31]	0,82 [0,41; 1,61] p=0,5598	0,90 [0,63; 1,29] p=0,5583	-5,10% [-22,00%; 11,90%] p=0,5579	0,97 [0,59; 1,59] p=0,8994
>85 kg	18/29 (62,1%)	3,25 [1,41; 25,10]	21/34 (61,8%)	5,22 [2,89; 30,88]	1,01 [0,36; 2,81] p=0,9804	1,00 [0,68; 1,48] p=0,9802	0,30% [-23,80%; 24,40%] p=0,9802	1,13 [0,60; 2,13] p=0,7093
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6893								
ECOG-PS 0	33/52 (63,5%)	4,73 [1,68; 11,60]	35/57 (61,4%)	5,72 [3,48; 20,04]	1,09 [0,50; 2,37] p=0,8255	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8245	2,10% [-16,10%; 20,30%] p=0,8245	1,13 [0,70; 1,82] p=0,6205
ECOG-PS ≥1	38/92 (41,3%)	26,88 [5,58; NA]	39/88 (44,3%)	28,22 [9,17; NA]	0,88 [0,49; 1,60] p=0,6837	0,93 [0,67; 1,31] p=0,6829	-3,00% [-17,50%; 11,40%] p=0,6828	0,99 [0,63; 1,55] p=0,9641

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7304								
Europa	50/96 (52,1%)	6,01 [3,71; 19,35]	49/90 (54,4%)	13,67 [4,40; 23,49]	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7477	0,96 [0,73; 1,25] p=0,7469	-2,40% [-16,70%; 12,00%] p=0,7470	0,99 [0,67; 1,48] p=0,9806
Nordamerika	15/31 (48,4%)	6,01 [1,71; NA]	13/28 (46,4%)	14,55 [3,48; NA]	1,08 [0,39; 3,01] p=0,8814	1,04 [0,61; 1,79] p=0,8806	2,00% [-23,60%; 27,50%] p=0,8804	1,20 [0,56; 2,56] p=0,6353
andere	6/17 (35,3%)	NA [22,87; NA]	12/27 (44,4%)	NA [3,52; NA]	0,68 [0,20; 2,38] p=0,5524	0,79 [0,37; 1,71] p=0,5571	-9,20% [-38,60%; 20,30%] p=0,5425	0,75 [0,28; 2,01] p=0,5715
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7573								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	56/111 (50,5%)	11,63 [3,71; 41,56]	59/116 (50,9%)	14,55 [5,62; 32,36]	0,98 [0,59; 1,66] p=0,9507	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9506	-0,4% [-13,4%; 12,6%] p=0,9506	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9960
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	15/33 (45,5%)	11,53 [3,02; NA]	15/29 (51,7%)	11,14 [3,45; NA]	0,78 [0,29; 2,11] p=0,6249	0,88 [0,53; 1,47] p=0,6216	-6,3% [-31,2%; 18,6%] p=0,6215	1,15 [0,56; 2,36] p=0,7116
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	96/144 (66,7%)	2,40 [2,10; 3,48]	91/145 (62,8%)	2,86 [2,14; 4,21]	1,18 [0,73; 1,92] p=0,4937	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4968	3,80% [-7,20%; 14,80%] p=0,4959	1,19 [0,88; 1,59] p=0,2551

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,6502								
<70 Jahre	20/35 (57,1%)	2,79 [2,10; 34,30]	20/35 (57,1%)	4,17 [2,83; 28,22]	1,00 [0,39; 2,58] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,50] p=1,0000	0,00% [-23,20%; 23,20%] p=1,0000	1,32 [0,70; 2,47] p=0,3864
≥70 Jahre	76/109 (69,7%)	2,40 [1,68; 3,48]	71/110 (64,5%)	2,37 [1,64; 4,21]	1,26 [0,72; 2,23] p=0,4157	1,08 [0,90; 1,30] p=0,4153	5,20% [-7,20%; 17,60%] p=0,4138	1,10 [0,79; 1,52] p=0,5856
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0590								
weiblich	50/79 (63,3%)	2,14 [1,61; 3,71]	32/63 (50,8%)	4,60 [2,14; 28,22]	1,67 [0,85; 3,27] p=0,1356	1,25 [0,93; 1,67] p=0,1444	12,50% [-3,80%; 28,80%] p=0,1327	1,58 [1,01; 2,49] p=0,0455
männlich	46/65 (70,8%)	2,79 [2,10; 3,65]	59/82 (72,0%)	2,79 [1,64; 3,45]	0,94 [0,46; 1,94] p=0,8752	0,98 [0,80; 1,21] p=0,8751	-1,20% [-15,90%; 13,50%] p=0,8750	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5740
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0081								
weiß	86/122 (70,5%)	2,33 [2,10; 3,25]	71/112 (63,4%)	3,09 [2,14; 4,40]	1,38 [0,80; 2,38] p=0,2493	1,11 [0,93; 1,33] p=0,2520	7,10% [-4,90%; 19,10%] p=0,2480	1,28 [0,93; 1,76] p=0,1295
andere	5/12 (41,7%)	NA [1,68; NA]	15/22 (68,2%)	2,14 [0,79; 4,21]	0,33 [0,08; 1,43] p=0,1391	0,61 [0,29; 1,26] p=0,1847	-26,50% [-60,50%; 7,50%] p=0,1265	0,34 [0,12; 0,94] p=0,0372
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6667								
Stadium I	37/50 (74,0%)	2,10 [0,85; 2,79]	33/48 (68,8%)	2,83 [2,10; 4,21]	1,29 [0,54; 3,11] p=0,5672	1,08 [0,84; 1,38] p=0,5667	5,20% [-12,60%; p=0,1599]	1,41 [0,87; 2,29] p=0,1599

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							23,10%] p=0,5650	
Stadium II	36/54 (66,7%)	2,33 [1,45; 3,71]	41/57 (71,9%)	2,14 [1,45; 4,17]	0,78 [0,35; 1,75] p=0,5495	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5493	-5,30% [-22,40%; 11,90%] p=0,5475	1,03 [0,66; 1,63] p=0,8844
Stadium III	23/40 (57,5%)	3,98 [2,40; 23,92]	17/40 (42,5%)	5,36 [3,12; NA]	1,83 [0,75; 4,44] p=0,1825	1,35 [0,86; 2,12] p=0,1862	15,00% [-6,70%; 36,70%] p=0,1748	1,19 [0,64; 2,24] p=0,5797
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9359								
Standardrisiko	75/105 (71,4%)	2,30 [2,07; 3,48]	70/111 (63,1%)	2,83 [2,14; 4,21]	1,46 [0,83; 2,60] p=0,1918	1,13 [0,94; 1,36] p=0,1913	8,40% [-4,10%; 20,80%] p=0,1882	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3441
Hochrisiko	11/20 (55,0%)	2,46 [0,76; NA]	11/18 (61,1%)	4,25 [0,82; 56,61]	0,78 [0,21; 2,84] p=0,7070	0,90 [0,52; 1,55] p=0,7028	-6,10% [-37,50%; 25,20%] p=0,7024	1,21 [0,51; 2,84] p=0,6652
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0324								
normal	85/131 (64,9%)	2,43 [2,10; 3,71]	81/127 (63,8%)	2,79 [2,10; 3,15]	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8532	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8529	1,10% [-10,60%; 12,80%] p=0,8529	1,02 [0,75; 1,39] p=0,9128
beeinträchtigt	11/13 (84,6%)	1,48 [0,76; 3,25]	10/18 (55,6%)	12,75 [3,71; 56,61]	4,40 [0,75; 25,84] p=0,0929	1,52 [0,95; 2,45] p=0,0818	29,10% [-1,10%; 59,30%] p=0,0592	3,29 [1,31; 8,22] p=0,0110
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3447								
≤65kg	26/46 (56,5%)	2,28 [0,95; 19,58]	25/47 (53,2%)	4,21 [2,37; 20,63]	1,14 [0,51; 2,59] p=0,7483	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7470	3,30% [-16,90%;]	1,22 [0,69; 2,13] p=0,4949

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							23,50%] p=0,7468	
>65 - ≤85	48/69 (69,6%)	2,79 [2,10; 3,48]	39/64 (60,9%)	2,89 [1,77; 5,06]	1,47 [0,71; 3,00] p=0,2978	1,14 [0,89; 1,47] p=0,3005	8,60% [-7,50%; 24,80%] p=0,2950	1,34 [0,87; 2,07] p=0,1778
>85 kg	22/29 (75,9%)	2,27 [1,71; 5,26]	27/34 (79,4%)	2,14 [1,41; 3,71]	0,81 [0,25; 2,68] p=0,7376	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7374	-3,50% [-24,20%; 17,10%] p=0,7364	0,78 [0,44; 1,39] p=0,3990
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8508								
ECOG-PS 0	37/52 (71,2%)	2,17 [0,95; 3,48]	37/57 (64,9%)	2,25 [1,45; 4,17]	1,33 [0,59; 3,00] p=0,4877	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4849	6,20% [-11,20%; 23,70%] p=0,4837	1,13 [0,71; 1,80] p=0,6074
ECOG-PS ≥1	59/92 (64,1%)	2,79 [2,10; 3,98]	54/88 (61,4%)	3,48 [2,23; 4,96]	1,13 [0,61; 2,06] p=0,7019	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7015	2,80% [-11,40%; 16,90%] p=0,7011	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3811
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4376								
Europa	66/96 (68,8%)	2,43 [2,10; 3,48]	54/90 (60,0%)	2,83 [2,14; 4,40]	1,47 [0,80; 2,68] p=0,2138	1,15 [0,92; 1,42] p=0,2167	8,80% [-5,00%; 22,50%] p=0,2115	1,24 [0,86; 1,78] p=0,2556
Nordamerika	22/31 (71,0%)	1,66 [0,82; 2,14]	21/28 (75,0%)	1,89 [0,79; 4,21]	0,81 [0,26; 2,58] p=0,7301	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7272	-4,00% [-26,70%; 18,60%] p=0,7270	1,23 [0,66; 2,29] p=0,5233
andere	8/17 (47,1%)	NA [2,30; NA]	16/27 (59,3%)	5,42 [1,61; NA]	0,61 [0,18; 2,08] p=0,4340	0,79 [0,44; 1,44] p=0,4463	-12,20% [-42,30%; 17,90%] p=0,4270	0,68 [0,29; 1,59] p=0,3746

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7646								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	78/111 (70,3%)	2,40 [1,77; 3,48]	75/116 (64,7%)	2,79 [1,77; 4,21]	1,29 [0,74; 2,26] p=0,3680	1,09 [0,91; 1,30] p=0,3670	5,6% [-6,5%; 17,8%] p=0,3656	1,13 [0,82; 1,55] p=0,4730
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	18/33 (54,5%)	2,79 [2,10; 34,30]	16/29 (55,2%)	4,17 [2,79; NA]	0,98 [0,36; 2,66] p=0,9608	0,99 [0,63; 1,55] p=0,9605	-0,6% [-25,5%; 24,2%] p=0,9605	1,29 [0,65; 2,56] p=0,4599

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte**

Anhang 4-H Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	86/144 (59,7%)	2,10 [1,61; 3,22]	82/145 (56,6%)	2,83 [2,20; 4,37]	1,14 [0,71; 1,82] p=0,5848	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5854	3,20% [-8,20%; 14,50%] p=0,5846	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2757
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,4494								
<70 Jahre	19/35 (54,3%)	2,20 [1,41; 6,34]	18/35 (51,4%)	3,71 [2,33; NA]	1,12 [0,44; 2,87] p=0,8121	1,06 [0,68; 1,64] p=0,8109	2,90% [-20,50%; 26,20%] p=0,8107	1,46 [0,76; 2,80] p=0,2602
≥ 70 Jahre	67/109 (61,5%)	2,10 [1,45; 3,25]	64/110 (58,2%)	2,37 [1,71; 4,37]	1,15 [0,67; 1,97] p=0,6207	1,06 [0,85; 1,31] p=0,6201	3,30% [-9,70%; 16,30%] p=0,6197	1,07 [0,75; 1,51] p=0,7198
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4014								
weiblich	45/79 (57,0%)	2,10 [1,45; 7,36]	30/63 (47,6%)	4,60 [2,33; NA]	1,46 [0,75; 2,83] p=0,2695	1,20 [0,87; 1,65] p=0,2758	9,30% [-7,10%; 25,80%] p=0,2662	1,36 [0,85; 2,18] p=0,1954

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	41/65 (63,1%)	2,10 [1,45; 3,22]	52/82 (63,4%)	2,33 [1,51; 3,48]	0,99 [0,50; 1,94] p=0,9665	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9664	-0,30% [-16,00%; 15,40%] p=0,9664	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7782
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3893								
weiß	73/122 (59,8%)	2,27 [1,64; 3,25]	62/112 (55,4%)	2,79 [2,14; 4,53]	1,20 [0,71; 2,02] p=0,4894	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4900	4,50% [-8,20%; 17,10%] p=0,4883	1,17 [0,83; 1,66] p=0,3603
andere	8/12 (66,7%)	1,76 [0,72; NA]	16/22 (72,7%)	2,30 [0,82; 4,60]	0,75 [0,16; 3,44] p=0,7150	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7195	-6,10% [-38,60%; 26,50%] p=0,7149	0,78 [0,32; 1,87] p=0,5732
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2681								
Stadium I	35/50 (70,0%)	1,71 [1,12; 3,48]	27/48 (56,3%)	3,58 [2,23; NA]	1,81 [0,79; 4,17] p=0,1602	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1647	13,80% [-5,20%; 32,70%] p=0,1545	1,55 [0,93; 2,59] p=0,0913
Stadium II	30/54 (55,6%)	2,07 [1,41; 3,25]	34/57 (59,6%)	2,27 [1,41; 5,55]	0,85 [0,40; 1,80] p=0,6641	0,93 [0,68; 1,28] p=0,6634	-4,10% [-22,50%; 14,30%] p=0,6625	1,14 [0,69; 1,88] p=0,6152
Stadium III	21/40 (52,5%)	3,22 [2,10; NA]	21/40 (52,5%)	2,99 [1,51; 5,75]	1,00 [0,42; 2,40] p=1,0000	1,00 [0,66; 1,52] p=1,0000	0,00% [-21,90%; 21,90%] p=1,0000	0,77 [0,42; 1,42] p=0,4005
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3911								
Standardrisiko	66/105 (62,9%)	2,27 [1,45; 3,22]	59/111 (53,2%)	2,89 [2,20; 5,75]	1,49 [0,87; 2,57] p=0,1498	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1500	9,70% [-3,40%; 22,80%] p=0,1465	1,25 [0,87; 1,78] p=0,2236

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	12/20 (60,0%)	2,10 [1,45; 6,34]	12/18 (66,7%)	1,64 [0,79; 3,45]	0,75 [0,20; 2,83] p=0,6747	0,90 [0,55; 1,46] p=0,6700	-6,70% [-37,20%; 23,90%] p=0,6692	0,83 [0,37; 1,89] p=0,6652
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7978								
normal	79/131 (60,3%)	2,10 [1,45; 3,15]	73/127 (57,5%)	2,76 [2,14; 4,17]	1,12 [0,68; 1,85] p=0,6454	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6451	2,80% [-9,20%; 14,80%] p=0,6446	1,16 [0,84; 1,61] p=0,3596
beeinträchtigt	7/13 (53,8%)	16,07 [1,12; NA]	9/18 (50,0%)	2,89 [1,41; NA]	1,17 [0,28; 4,87] p=0,8352	1,08 [0,54; 2,13] p=0,8316	3,80% [-31,80%; 39,50%] p=0,8323	0,96 [0,35; 2,61] p=0,9332
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6511								
≤65kg	25/46 (54,3%)	1,45 [0,95; 13,14]	22/47 (46,8%)	4,60 [1,68; NA]	1,35 [0,60; 3,06] p=0,4696	1,16 [0,78; 1,74] p=0,4685	7,50% [-12,70%; 27,80%] p=0,4659	1,45 [0,81; 2,61] p=0,2161
>65 - ≤85	40/69 (58,0%)	2,86 [1,61; 7,36]	36/64 (56,3%)	2,37 [1,58; 4,93]	1,07 [0,54; 2,13] p=0,8418	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8413	1,70% [-15,10%; 18,60%] p=0,8412	1,04 [0,66; 1,63] p=0,8795
>85 kg	21/29 (72,4%)	2,10 [1,12; 3,15]	24/34 (70,6%)	2,76 [1,41; 4,37]	1,09 [0,36; 3,28] p=0,8740	1,03 [0,75; 1,40] p=0,8727	1,80% [-20,50%; 24,20%] p=0,8728	1,25 [0,68; 2,28] p=0,4729
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2728								
ECOG-PS 0	36/52 (69,2%)	1,64 [0,95; 3,15]	40/57 (70,2%)	1,99 [1,41; 3,02]	0,96 [0,42; 2,17] p=0,9150	0,99 [0,77; 1,26] p=0,9147	-0,90% [-18,20%; 16,30%] p=0,9146	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7198

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS ≥ 1	50/92 (54,3%)	2,83 [1,71; 4,89]	42/88 (47,7%)	4,37 [2,33; NA]	1,30 [0,73; 2,34] p=0,3757	1,14 [0,85; 1,52] p=0,3765	6,60% [-8,00%; 21,20%] p=0,3734	1,34 [0,89; 2,03] p=0,1639
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4248								
Europa	56/96 (58,3%)	2,79 [1,45; 3,71]	46/90 (51,1%)	3,58 [2,33; 17,74]	1,34 [0,75; 2,39] p=0,3239	1,14 [0,88; 1,49] p=0,3255	7,20% [-7,10%; 21,50%] p=0,3215	1,25 [0,84; 1,86] p=0,2673
Nordamerika	20/31 (64,5%)	2,10 [1,41; 3,15]	19/28 (67,9%)	1,41 [0,79; 3,45]	0,86 [0,29; 2,54] p=0,7884	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7862	-3,30% [-27,50%; 20,80%] p=0,7862	0,79 [0,41; 1,51] p=0,4730
andere	10/17 (58,8%)	1,45 [0,82; NA]	17/27 (63,0%)	2,99 [1,51; NA]	0,84 [0,24; 2,91] p=0,7861	0,93 [0,57; 1,53] p=0,7864	-4,10% [-33,80%; 25,50%] p=0,7844	1,24 [0,56; 2,77] p=0,5968
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,4865								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	68/111 (61,3%)	2,27 [1,45; 3,25]	67/116 (57,8%)	2,37 [2,10; 4,37]	1,16 [0,68; 1,97] p=0,5919	1,06 [0,86; 1,32] p=0,5910	3,5% [-9,3%; 16,3%] p=0,5907	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6377
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	18/33 (54,5%)	2,10 [1,38; 6,34]	15/29 (51,7%)	3,71 [2,33; NA]	1,12 [0,41; 3,04] p=0,8256	1,056 [0,66; 1,69] p=0,8246	2,8% [-22,1%; 27,7%] p=0,8242	1,45 [0,72; 2,89] p=0,2977
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	89/144 (61,8%)	2,14 [1,54; 3,12]	91/145 (62,8%)	2,76 [2,14; 3,58]	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8617	0,98 [0,82; 1,18] p=0,8643	-1,00% [-12,40%; 10,40%] p=0,8642	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7883

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4222								
<70 Jahre	19/35 (54,3%)	2,30 [0,76; 8,97]	20/35 (57,1%)	3,71 [2,33; 43,17]	0,89 [0,35; 2,29] p=0,8112	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8099	-2,90% [-26,10%; 20,40%] p=0,8098	1,29 [0,68; 2,46] p=0,4326
≥70 Jahre	70/109 (64,2%)	2,10 [1,51; 3,22]	71/110 (64,5%)	2,37 [1,77; 3,52]	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9600	0,99 [0,82; 1,21] p=0,9599	-0,30% [-13,00%; 12,40%] p=0,9599	0,97 [0,70; 1,36] p=0,8805
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2845								
weiblich	47/79 (59,5%)	1,94 [1,45; 3,12]	32/63 (50,8%)	3,71 [2,10; NA]	1,42 [0,73; 2,77] p=0,3016	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3074	8,70% [-7,70%; 25,10%] p=0,2990	1,29 [0,81; 2,04] p=0,2839
männlich	42/65 (64,6%)	2,30 [1,38; 3,71]	59/82 (72,0%)	2,33 [1,68; 3,45]	0,71 [0,35; 1,43] p=0,3424	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3489	-7,30% [-22,50%; 7,80%] p=0,3427	0,92 [0,61; 1,37] p=0,6700
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8281								
weiß	77/122 (63,1%)	2,30 [1,64; 3,22]	72/112 (64,3%)	2,83 [2,23; 3,88]	0,95 [0,56; 1,62] p=0,8527	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8523	-1,20% [-13,50%; 11,20%] p=0,8523	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7321
andere	7/12 (58,3%)	2,15 [0,72; NA]	12/22 (54,5%)	2,33 [0,79; NA]	1,17 [0,28; 4,83] p=0,8341	1,07 [0,58; 1,97] p=0,8297	3,80% [-31,00%; 38,60%] p=0,8311	1,00 [0,38; 2,61] p=0,9984
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0814								
Stadium I	35/50 (70,0%)	2,10 [0,85; 2,86]	30/48 (62,5%)	3,25 [2,23; 4,86]	1,40 [0,60; 3,25] p=0,4346	1,12 [0,84; 1,49] p=0,4350	7,50% [-11,20%;	1,46 [0,89; 2,41] p=0,1355

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							26,20%] p=0,4313	
Stadium II	28/54 (51,9%)	2,30 [1,61; 33,61]	41/57 (71,9%)	1,64 [0,85; 2,56]	0,42 [0,19; 0,92] p=0,0300	0,72 [0,53; 0,98] p=0,0348	-20,10% [-37,80%; - 2,40%] p=0,0263	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1037
Stadium III	26/40 (65,0%)	2,30 [1,02; 4,99]	20/40 (50,0%)	3,71 [2,33; 6,21]	1,86 [0,76; 4,56] p=0,1775	1,30 [0,89; 1,91] p=0,1810	15,00% [-6,40%; 36,40%] p=0,1698	1,28 [0,71; 2,31] p=0,4161
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2534								
Standardrisiko	71/105 (67,6%)	1,81 [1,38; 2,43]	66/111 (59,5%)	3,12 [2,17; 4,21]	1,42 [0,81; 2,49] p=0,2144	1,14 [0,93; 1,39] p=0,2139	8,20% [-4,60%; 20,90%] p=0,2111	1,25 [0,89; 1,76] p=0,1949
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	2,79 [0,76; NA]	12/18 (66,7%)	2,20 [0,79; 3,71]	0,50 [0,13; 1,86] p=0,3052	0,75 [0,43; 1,30] p=0,3023	-16,70% [-47,60%; 14,20%] p=0,2903	0,71 [0,29; 1,73] p=0,4490
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5419								
normal	81/131 (61,8%)	2,14 [1,54; 3,02]	82/127 (64,6%)	2,53 [2,10; 3,52]	0,89 [0,54; 1,48] p=0,6495	0,96 [0,80; 1,15] p=0,6488	-2,70% [-14,50%; 9,00%] p=0,6487	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9756
beeinträchtigt	8/13 (61,5%)	3,12 [0,76; NA]	9/18 (50,0%)	3,88 [0,85; NA]	1,60 [0,38; 6,82] p=0,5309	1,23 [0,66; 2,31] p=0,5189	11,50% [-23,60%; 46,70%] p=0,5195	1,35 [0,52; 3,57] p=0,5384
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1787								
≤65kg	23/46 (50,0%)	2,66 [1,02; NA]	25/47 (53,2%)	3,98 [2,14; 14,29]	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7594	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7584	-3,20% [-23,50%;	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9493

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							17,10%] p=0,7580	
>65 - ≤85	42/69 (60,9%)	2,33 [1,61; 3,75]	42/64 (65,6%)	2,37 [1,48; 3,52]	0,81 [0,40; 1,65] p=0,5714	0,93 [0,72; 1,20] p=0,5696	-4,80% [-21,10%; 11,60%] p=0,5691	0,89 [0,58; 1,38] p=0,6074
>85 kg	24/29 (82,8%)	1,36 [0,79; 2,30]	24/34 (70,6%)	2,76 [1,64; 4,21]	2,00 [0,59; 6,73] p=0,2621	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2539	12,20% [-8,40%; 32,80%] p=0,2464	1,99 [1,10; 3,59] p=0,0220
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5892								
ECOG-PS 0	41/52 (78,8%)	1,43 [0,76; 2,10]	44/57 (77,2%)	2,28 [1,48; 3,02]	1,10 [0,44; 2,73] p=0,8359	1,02 [0,84; 1,25] p=0,8349	1,70% [-13,90%; 17,20%] p=0,8350	1,16 [0,74; 1,81] p=0,5106
ECOG-PS ≥1	48/92 (52,2%)	2,99 [1,94; 8,97]	47/88 (53,4%)	3,45 [2,17; 14,29]	0,95 [0,53; 1,71] p=0,8686	0,98 [0,74; 1,29] p=0,8682	-1,20% [-15,80%; 13,40%] p=0,8682	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9483
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1664								
Europa	55/96 (57,3%)	2,86 [1,81; 4,50]	58/90 (64,4%)	2,76 [2,10; 3,88]	0,74 [0,41; 1,34] p=0,3194	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3182	-7,20% [-21,10%; 6,80%] p=0,3163	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3073
Nordamerika	23/31 (74,2%)	1,36 [0,76; 2,30]	17/28 (60,7%)	2,25 [0,79; 5,75]	1,86 [0,62; 5,62] p=0,2726	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2792	13,50% [-10,30%; 37,20%] p=0,2662	1,50 [0,78; 2,88] p=0,2228
andere	11/17 (64,7%)	1,50 [0,79; NA]	16/27 (59,3%)	3,58 [1,68; NA]	1,26 [0,36; 4,43] p=0,7210	1,09 [0,68; 1,75] p=0,7140	5,40% [-23,90%; 34,80%] p=0,7158	1,54 [0,71; 3,37] p=0,2762

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3122								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	71/111 (64,0%)	2,14 [1,54; 3,22]	75/116 (64,7%)	2,53 [1,87; 3,52]	0,97 [0,56; 1,67] p=0,9137	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9135	-0,7% [-13,2%; 11,8%] p=0,9135	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8598
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	18/33 (54,5%)	1,99 [0,76; 8,97]	16/29 (55,2%)	4,21 [2,33; NA]	0,98 [0,36; 2,66] p=0,9608	0,99 [0,63; 1,55] p=0,9605	-0,6% [-25,5%; 24,2%] p=0,9605	1,42 [0,71; 2,82] p=0,3241
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	74/144 (51,4%)	9,30 [3,25; 23,26]	82/145 (56,6%)	5,32 [3,52; 12,45]	0,80 [0,50; 1,29] p=0,3617	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3647	-5,30% [-16,60%; 6,10%] p=0,3623	0,89 [0,64; 1,23] p=0,4661
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3929								
<70 Jahre	16/35 (45,7%)	11,43 [1,84; NA]	16/35 (45,7%)	14,00 [3,45; NA]	1,00 [0,39; 2,56] p=1,0000	1,00 [0,60; 1,67] p=1,0000	0,00% [-23,30%; 23,30%] p=1,0000	1,11 [0,55; 2,24] p=0,7615
≥70 Jahre	58/109 (53,2%)	9,30 [3,02; 22,01]	66/110 (60,0%)	4,96 [2,83; 11,07]	0,76 [0,44; 1,30] p=0,3119	0,89 [0,70; 1,12] p=0,3124	-6,80% [-19,90%; 6,30%] p=0,3097	0,79 [0,55; 1,12] p=0,1856
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2757								
weiblich	41/79 (51,9%)	5,54 [2,30; 31,74]	31/63 (49,2%)	12,45 [2,79; 56,38]	1,11 [0,57; 2,16] p=0,7507	1,05 [0,76; 1,47] p=0,7507	2,70% [-13,90%; 19,20%] p=0,7498	1,06 [0,66; 1,69] p=0,8096

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	33/65 (50,8%)	11,34 [3,02; 28,06]	51/82 (62,2%)	4,40 [2,83; 6,28]	0,63 [0,32; 1,21] p=0,1659	0,82 [0,61; 1,09] p=0,1743	-11,40% [-27,50%; 4,60%] p=0,1631	0,72 [0,46; 1,13] p=0,1509
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1359								
weiß	67/122 (54,9%)	5,06 [3,02; 19,35]	66/112 (58,9%)	5,32 [3,52; 11,07]	0,85 [0,51; 1,43] p=0,5370	0,93 [0,75; 1,17] p=0,5357	-4,00% [-16,70%; 8,70%] p=0,5355	0,92 [0,65; 1,29] p=0,6283
andere	4/12 (33,3%)	NA [2,07; NA]	12/22 (54,5%)	4,24 [1,45; NA]	0,42 [0,10; 1,80] p=0,2433	0,61 [0,25; 1,48] p=0,2762	-21,20% [-55,00%; 12,60%] p=0,2191	0,39 [0,12; 1,21] p=0,1013
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3655								
Stadium I	30/50 (60,0%)	5,06 [2,10; 28,06]	27/48 (56,3%)	17,38 [4,14; 56,38]	1,17 [0,52; 2,60] p=0,7082	1,07 [0,76; 1,49] p=0,7073	3,70% [-15,80%; 23,30%] p=0,7066	1,16 [0,69; 1,97] p=0,5751
Stadium II	27/54 (50,0%)	4,86 [2,30; 23,26]	38/57 (66,7%)	4,21 [2,53; 5,58]	0,50 [0,23; 1,08] p=0,0761	0,75 [0,54; 1,04] p=0,0816	-16,70% [-34,80%; 1,40%] p=0,0711	0,77 [0,47; 1,27] p=0,2997
Stadium III	17/40 (42,5%)	24,05 [3,91; NA]	17/40 (42,5%)	5,36 [2,37; NA]	1,00 [0,41; 2,43] p=1,0000	1,00 [0,60; 1,67] p=1,0000	0,00% [-21,70%; 21,70%] p=1,0000	0,67 [0,34; 1,32] p=0,2518
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6127								
Standardrisiko	54/105 (51,4%)	9,30 [3,02; NA]	62/111 (55,9%)	5,62 [3,52; 17,38]	0,84 [0,49; 1,43] p=0,5152	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5153	-4,40% [-17,70%; 8,90%] p=0,5139	0,81 [0,56; 1,18] p=0,2765

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	9/20 (45,0%)	8,80 [0,82; NA]	12/18 (66,7%)	2,79 [1,41; 26,81]	0,41 [0,11; 1,53] p=0,1857	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1874	-21,70% [-52,50%; 9,10%] p=0,1682	0,69 [0,29; 1,67] p=0,4149
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8980								
normal	67/131 (51,1%)	8,80 [3,02; 24,05]	73/127 (57,5%)	5,22 [2,96; 12,45]	0,77 [0,47; 1,26] p=0,3081	0,89 [0,71; 1,11] p=0,3079	-6,30% [-18,50%; 5,80%] p=0,3061	0,85 [0,61; 1,19] p=0,3547
beeinträchtigt	7/13 (53,8%)	9,86 [1,84; NA]	9/18 (50,0%)	5,95 [1,41; NA]	1,17 [0,28; 4,87] p=0,8352	1,08 [0,54; 2,13] p=0,8316	3,80% [-31,80%; 39,50%] p=0,8323	0,84 [0,31; 2,26] p=0,7275
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7965								
≤65kg	16/46 (34,8%)	NA [2,14; NA]	22/47 (46,8%)	11,37 [2,83; NA]	0,61 [0,26; 1,40] p=0,2407	0,74 [0,45; 1,22] p=0,2439	-12,00% [-31,80%; 7,80%] p=0,2344	0,74 [0,39; 1,42] p=0,3713
>65 - ≤85	38/69 (55,1%)	9,30 [2,86; 20,86]	37/64 (57,8%)	5,95 [3,02; 24,90]	0,90 [0,45; 1,78] p=0,7511	0,95 [0,71; 1,28] p=0,7500	-2,70% [-19,60%; 14,10%] p=0,7500	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7557
>85 kg	20/29 (69,0%)	3,15 [1,58; 22,01]	23/34 (67,6%)	3,52 [2,10; 5,32]	1,06 [0,37; 3,08] p=0,9115	1,02 [0,73; 1,43] p=0,9106	1,30% [-21,70%; 24,40%] p=0,9107	0,88 [0,48; 1,62] p=0,6878
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5603								
ECOG-PS 0	29/52 (55,8%)	6,01 [2,56; 31,74]	36/57 (63,2%)	5,22 [2,56; 11,07]	0,74 [0,34; 1,58] p=0,4344	0,88 [0,65; 1,21] p=0,4358	-7,40% [-25,80%; 11,00%] p=0,4316	0,75 [0,46; 1,24] p=0,2637

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS ≥1	45/92 (48,9%)	9,30 [3,25; NA]	46/88 (52,3%)	5,58 [3,52; 29,50]	0,87 [0,49; 1,57] p=0,6531	0,94 [0,70; 1,25] p=0,6522	-3,40% [-18,00%; 11,20%] p=0,6520	0,93 [0,61; 1,41] p=0,7271
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1335								
Europa	55/96 (57,3%)	3,91 [2,79; 14,52]	50/90 (55,6%)	5,36 [3,52; 12,45]	1,07 [0,60; 1,92] p=0,8119	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8115	1,70% [-12,50%; 16,00%] p=0,8114	1,02 [0,70; 1,51] p=0,9009
Nordamerika	15/31 (48,4%)	11,34 [2,10; NA]	17/28 (60,7%)	3,91 [1,35; 24,90]	0,61 [0,21; 1,71] p=0,3467	0,80 [0,50; 1,27] p=0,3440	-12,30% [-37,60%; 12,90%] p=0,3383	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2710
andere	4/17 (23,5%)	NA [1,68; NA]	15/27 (55,6%)	5,17 [2,33; NA]	0,25 [0,06; 0,95] p=0,0390	0,42 [0,17; 1,06] p=0,0675	-32,00% [-59,60%; -4,50%] p=0,0226	0,39 [0,13; 1,17] p=0,0931
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,2152								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	58/111 (52,3%)	9,30 [3,15; 24,05]	70/116 (60,3%)	5,22 [2,83; 11,37]	0,72 [0,43; 1,22] p=0,2201	0,87 [0,69; 1,09] p=0,2219	-8,1% [-21,0%; 4,8%] p=0,2177	0,775 [0,55; 1,10] p=0,1541
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	16/33 (48,5%)	7,18 [1,58; NA]	12/29 (41,4%)	6,11 [3,02; NA]	1,33 [0,49; 3,65] p=0,5779	1,17 [0,67; 2,05] p=0,5778	7,1% [-17,6%; 31,8%] p=0,5735	1,31 [0,62; 2,80] p=0,4825
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	89/144 (61,8%)	3,02 [1,68; 4,30]	92/145 (63,4%)	3,48 [2,79; 4,50]	0,94 [0,58; 1,49] p=0,7766	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7788	-1,60% [-13,00%; 9,70%] p=0,7785	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5263

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4868								
<70 Jahre	21/35 (60,0%)	2,91 [0,92; 6,04]	23/35 (65,7%)	4,21 [2,92; 38,21]	0,78 [0,30; 2,07] p=0,6233	0,91 [0,64; 1,31] p=0,6215	-5,70% [-28,30%; 16,90%] p=0,6202	1,24 [0,68; 2,25] p=0,4902
≥70 Jahre	68/109 (62,4%)	3,02 [1,64; 4,30]	69/110 (62,7%)	3,25 [2,30; 4,50]	0,99 [0,57; 1,70] p=0,9584	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9583	-0,30% [-13,20%; 12,50%] p=0,9583	1,01 [0,72; 1,42] p=0,9334
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6961								
weiblich	44/79 (55,7%)	3,71 [1,64; 6,34]	36/63 (57,1%)	4,17 [2,37; 26,22]	0,94 [0,48; 1,84] p=0,8634	0,97 [0,73; 1,30] p=0,8627	-1,40% [-17,90%; 15,00%] p=0,8628	1,04 [0,66; 1,62] p=0,8775
männlich	45/65 (69,2%)	2,42 [1,41; 3,48]	56/82 (68,3%)	3,45 [2,33; 4,50]	1,04 [0,52; 2,11] p=0,9034	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9029	0,90% [-14,10%; 16,00%] p=0,9029	1,18 [0,79; 1,75] p=0,4231
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5521								
weiß	76/122 (62,3%)	3,14 [1,68; 4,37]	73/112 (65,2%)	3,48 [2,56; 4,40]	0,88 [0,52; 1,51] p=0,6475	0,96 [0,79; 1,16] p=0,6465	-2,90% [-15,20%; 9,40%] p=0,6464	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9595
andere	7/12 (58,3%)	1,81 [0,72; NA]	15/22 (68,2%)	2,63 [1,51; 12,09]	0,65 [0,15; 2,80] p=0,5716	0,86 [0,49; 1,49] p=0,5830	-9,80% [-43,90%; 24,20%] p=0,5704	0,83 [0,34; 2,05] p=0,6857
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1451								
Stadium I	35/50 (70,0%)	3,52 [1,48; 5,13]	28/48 (58,3%)	4,17 [2,79; 36,07]	1,67 [0,72; 3,84] p=0,2306	1,20 [0,89; 1,62] p=0,2338	11,70% [-7,20%;]	1,37 [0,83; 2,27] p=0,2164

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							30,50%] p=0,2254	
Stadium II	28/54 (51,9%)	3,55 [1,64; 46,03]	40/57 (70,2%)	2,71 [1,54; 4,50]	0,46 [0,21; 1,00] p=0,0486	0,74 [0,54; 1,00] p=0,0539	-18,30% [-36,20%; -0,50%] p=0,0442	0,74 [0,45; 1,21] p=0,2295
Stadium III	26/40 (65,0%)	1,71 [0,92; 3,25]	24/40 (60,0%)	4,40 [2,37; 31,11]	1,24 [0,50; 3,07] p=0,6462	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6447	5,00% [-16,20%; 26,20%] p=0,6437	1,33 [0,76; 2,33] p=0,3204
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0781								
Standardrisiko	69/105 (65,7%)	2,50 [1,45; 4,30]	66/111 (59,5%)	4,17 [2,83; 4,89]	1,31 [0,75; 2,27] p=0,3437	1,10 [0,90; 1,36] p=0,3427	6,30% [-6,60%; 19,10%] p=0,3411	1,20 [0,85; 1,69] p=0,2881
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	4,88 [0,82; NA]	15/18 (83,3%)	2,81 [1,38; 5,06]	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0328	0,60 [0,37; 0,97] p=0,0388	-33,30% [-61,20%; -5,50%] p=0,0191	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1479
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8009								
normal	79/131 (60,3%)	2,79 [1,54; 3,91]	81/127 (63,8%)	3,48 [2,63; 4,50]	0,86 [0,52; 1,43] p=0,5662	0,95 [0,78; 1,15] p=0,5654	-3,50% [-15,30%; 8,40%] p=0,5651	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7549
beeinträchtigt	10/13 (76,9%)	5,29 [1,12; 47,54]	11/18 (61,1%)	3,98 [2,20; 52,86]	2,12 [0,43; 10,52] p=0,3606	1,26 [0,78; 2,02] p=0,3411	15,80% [-16,30%; 47,90%] p=0,3346	1,21 [0,51; 2,88] p=0,6613
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4025								
≤65kg	23/46 (50,0%)	5,80 [1,51; NA]	27/47 (57,4%)	4,40 [2,14; 9,53]	0,74 [0,33; 1,68] p=0,4738	0,87 [0,59; 1,27] p=0,4734	-7,40% [-27,70%;	0,83 [0,47; 1,46] p=0,5134

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							12,80% p=0,4702	
>65 - ≤85	43/69 (62,3%)	2,23 [1,38; 3,71]	39/64 (60,9%)	4,17 [2,86; 26,22]	1,06 [0,53; 2,13] p=0,8705	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8701	1,40% [-15,20%; 17,90%] p=0,8700	1,31 [0,85; 2,03] p=0,2261
>85 kg	23/29 (79,3%)	2,42 [1,12; 3,52]	26/34 (76,5%)	2,56 [1,64; 3,48]	1,18 [0,36; 3,91] p=0,7886	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7861	2,80% [-17,70%; 23,30%] p=0,7861	0,94 [0,53; 1,68] p=0,8435
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3838								
ECOG-PS 0	40/52 (76,9%)	1,59 [0,82; 3,15]	42/57 (73,7%)	3,48 [2,56; 4,21]	1,19 [0,50; 2,85] p=0,6969	1,04 [0,84; 1,29] p=0,6950	3,20% [-12,90%; 19,40%] p=0,6948	1,24 [0,80; 1,94] p=0,3355
ECOG-PS ≥1	49/92 (53,3%)	4,37 [2,10; 11,34]	50/88 (56,8%)	4,29 [2,33; 9,53]	0,87 [0,48; 1,56] p=0,6325	0,94 [0,72; 1,22] p=0,6315	-3,60% [-18,10%; 11,00%] p=0,6313	0,99 [0,66; 1,47] p=0,9484
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3016								
Europa	57/96 (59,4%)	3,52 [2,23; 5,29]	59/90 (65,6%)	3,25 [2,56; 4,40]	0,77 [0,42; 1,39] p=0,3859	0,91 [0,72; 1,13] p=0,3845	-6,20% [-20,10%; 7,70%] p=0,3831	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4424
Nordamerika	22/31 (71,0%)	1,54 [0,79; 3,71]	17/28 (60,7%)	3,47 [1,71; 5,26]	1,58 [0,54; 4,68] p=0,4101	1,17 [0,81; 1,70] p=0,4128	10,30% [-13,90%; 34,40%] p=0,4050	1,50 [0,79; 2,85] p=0,2121
andere	10/17 (58,8%)	1,79 [0,85; NA]	16/27 (59,3%)	4,73 [1,51; NA]	0,98 [0,29; 3,37] p=0,9774	0,99 [0,60; 1,65] p=0,9772	-0,40% [-30,30%; 29,40%] p=0,9772	1,32 [0,59; 2,95] p=0,4942

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3817								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	69/111 (62,2%)	3,02 [1,64; 4,37]	74/116 (63,8%)	3,25 [2,37; 4,50]	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7996	0,97 [0,80; 1,19] p=0,7993	-1,6% [-14,2%; 10,9%] p=0,7992	1,01 [0,72; 1,40] p=0,9761
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	20/33 (60,6%)	2,91 [0,82; 6,05]	18/29 (62,1%)	4,21 [2,83; 52,86]	0,94 [0,34; 2,62] p=0,9068	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9060	-1,5% [-25,7%; 22,8%] p=0,9060	1,33 [0,70; 2,55] p=0,3852
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	103/144 (71,5%)	2,60 [1,84; 3,52]	102/145 (70,3%)	3,45 [2,33; 4,89]	1,06 [0,64; 1,75] p=0,8306	1,02 [0,88; 1,18] p=0,8307	1,20% [-9,40%; 11,70%] p=0,8307	1,18 [0,89; 1,56] p=0,2597
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,2887								
<70 Jahre	22/35 (62,9%)	3,37 [2,30; 17,41]	26/35 (74,3%)	3,06 [1,22; 5,78]	0,59 [0,21; 1,63] p=0,3066	0,85 [0,61; 1,17] p=0,3073	-11,40% [-33,00%; 10,20%] p=0,2994	0,86 [0,48; 1,53] p=0,6059
≥70 Jahre	81/109 (74,3%)	2,30 [1,51; 3,48]	76/110 (69,1%)	3,52 [2,30; 5,06]	1,29 [0,72; 2,33] p=0,3922	1,08 [0,91; 1,27] p=0,3919	5,20% [-6,70%; 17,10%] p=0,3902	1,24 [0,91; 1,71] p=0,1798
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3070								
weiblich	55/79 (69,6%)	2,81 [2,10; 3,71]	43/63 (68,3%)	2,63 [1,38; 4,89]	1,07 [0,52; 2,18] p=0,8616	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8615	1,40% [-14,00%; 16,70%] p=0,8613	1,01 [0,67; 1,51] p=0,9729

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	48/65 (73,8%)	2,10 [1,45; 3,52]	59/82 (72,0%)	3,48 [2,33; 5,78]	1,10 [0,53; 2,29] p=0,7983	1,03 [0,84; 1,25] p=0,7969	1,90% [-12,60%; 16,30%] p=0,7971	1,33 [0,91; 1,96] p=0,1465
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2519								
weiß	88/122 (72,1%)	2,50 [1,64; 3,65]	78/112 (69,6%)	4,63 [2,56; 5,26]	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6760	1,04 [0,88; 1,22] p=0,6761	2,50% [-9,20%; 14,10%] p=0,6756	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1882
andere	9/12 (75,0%)	2,92 [0,76; NA]	17/22 (77,3%)	2,37 [0,79; 9,33]	0,88 [0,17; 4,57] p=0,8831	0,97 [0,65; 1,44] p=0,8830	-2,30% [-32,40%; 27,80%] p=0,8824	0,78 [0,34; 1,78] p=0,5583
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9233								
Stadium I	38/50 (76,0%)	3,02 [1,41; 4,37]	35/48 (72,9%)	3,48 [2,14; 11,11]	1,18 [0,47; 2,92] p=0,7277	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7268	3,10% [-14,20%; 20,40%] p=0,7264	1,16 [0,73; 1,85] p=0,5299
Stadium II	37/54 (68,5%)	2,33 [1,45; 3,71]	42/57 (73,7%)	2,33 [1,38; 4,89]	0,78 [0,34; 1,77] p=0,5500	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5498	-5,20% [-22,00%; 11,70%] p=0,5481	1,05 [0,67; 1,65] p=0,8189
Stadium III	28/40 (70,0%)	2,60 [1,51; 3,98]	25/40 (62,5%)	4,60 [2,37; 5,78]	1,40 [0,55; 3,55] p=0,4809	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4797	7,50% [-13,20%; 28,20%] p=0,4767	1,28 [0,74; 2,22] p=0,3751
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1439								
Standardrisiko	80/105 (76,2%)	2,40 [1,64; 3,52]	76/111 (68,5%)	3,52 [2,33; 5,26]	1,47 [0,81; 2,69] p=0,2064	1,11 [0,94; 1,31] p=0,2055	7,70% [-4,20%; 19,60%] p=0,2026	1,22 [0,89; 1,68] p=0,2175

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	10/20 (50,0%)	11,25 [0,76; NA]	13/18 (72,2%)	2,86 [0,82; 5,62]	0,39 [0,10; 1,49] p=0,1673	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1687	-22,20% [-52,40%; 7,90%] p=0,1484	0,67 [0,29; 1,56] p=0,3570
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4186								
normal	95/131 (72,5%)	2,33 [1,64; 3,22]	90/127 (70,9%)	3,06 [2,14; 4,63]	1,08 [0,63; 1,86] p=0,7687	1,02 [0,88; 1,19] p=0,7684	1,70% [-9,30%; 12,60%] p=0,7683	1,17 [0,87; 1,56] p=0,3013
beeinträchtigt	8/13 (61,5%)	6,21 [1,45; NA]	12/18 (66,7%)	5,95 [2,33; 18,43]	0,80 [0,18; 3,54] p=0,7721	0,92 [0,54; 1,58] p=0,7713	-5,10% [-39,40%; 29,10%] p=0,7692	0,69 [0,27; 1,77] p=0,4417
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1734								
≤65kg	28/46 (60,9%)	2,37 [0,95; 3,81]	33/47 (70,2%)	2,35 [0,99; 4,86]	0,66 [0,28; 1,56] p=0,3456	0,87 [0,64; 1,17] p=0,3464	-9,30% [-28,60%; 9,90%] p=0,3410	0,87 [0,52; 1,45] p=0,5869
>65 - ≤85	51/69 (73,9%)	2,83 [2,10; 3,81]	41/64 (64,1%)	5,13 [2,66; 17,12]	1,59 [0,76; 3,34] p=0,2207	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2247	9,90% [-5,80%; 25,50%] p=0,2179	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0398
>85 kg	24/29 (82,8%)	1,56 [1,12; 4,34]	28/34 (82,4%)	2,83 [1,51; 4,83]	1,03 [0,28; 3,80] p=0,9665	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9662	0,40% [-18,40%; 19,20%] p=0,9663	1,00 [0,57; 1,74] p=0,9905
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4236								
ECOG-PS 0	42/52 (80,8%)	3,25 [1,45; 4,34]	43/57 (75,4%)	2,33 [1,51; 4,60]	1,37 [0,55; 3,42] p=0,5043	1,07 [0,88; 1,31] p=0,5009	5,30% [-10,10%; 20,80%] p=0,4997	0,98 [0,64; 1,51] p=0,9255

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS ≥ 1	61/92 (66,3%)	2,30 [1,61; 3,25]	59/88 (67,0%)	4,86 [2,79; 6,24]	0,97 [0,52; 1,80] p=0,9163	0,99 [0,80; 1,22] p=0,9160	-0,70% [-14,50%; 13,00%] p=0,9160	1,22 [0,85; 1,76] p=0,2787
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4213								
Europa	70/96 (72,9%)	2,83 [1,84; 3,81]	64/90 (71,1%)	3,15 [2,14; 4,89]	1,09 [0,58; 2,08] p=0,7845	1,02 [0,86; 1,23] p=0,7842	1,80% [-11,10%; 14,70%] p=0,7840	1,04 [0,74; 1,47] p=0,8190
Nordamerika	22/31 (71,0%)	1,84 [0,85; 3,71]	17/28 (60,7%)	3,81 [1,87; 19,38]	1,58 [0,54; 4,68] p=0,4101	1,17 [0,81; 1,70] p=0,4128	10,30% [-13,90%; 34,40%] p=0,4050	1,60 [0,84; 3,05] p=0,1522
andere	11/17 (64,7%)	2,96 [0,82; NA]	21/27 (77,8%)	3,52 [1,22; 17,12]	0,52 [0,14; 2,01] p=0,3487	0,83 [0,56; 1,25] p=0,3730	-13,10% [-40,70%; 14,50%] p=0,3533	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8134
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,1279								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	83/111 (74,8%)	2,30 [1,51; 3,25]	81/116 (69,8%)	4,17 [2,37; 5,13]	1,28 [0,72; 2,30] p=0,4064	1,07 [0,91; 1,26] p=0,4052	4,9% [-6,7%; 16,6%] p=0,4041	1,29 [0,94; 1,75] p=0,1132
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	20/33 (60,6%)	3,52 [1,84; 29,50]	21/29 (72,4%)	2,33 [0,92; 5,78]	0,59 [0,20; 1,71] p=0,3309	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3259	-11,8% [-35,1%; 11,5%] p=0,3204	0,74 [0,40; 1,39] p=0,3510
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	92/144 (63,9%)	2,79 [1,48; 3,25]	94/145 (64,8%)	2,55 [1,77; 3,15]	0,96 [0,59; 1,54] p=0,8560	0,98 [0,83; 1,17] p=0,8575	-1,00% [-12,20%; 10,10%] p=0,8572	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8889

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7597								
<70 Jahre	19/35 (54,3%)	2,45 [1,08; 48,62]	24/35 (68,6%)	3,02 [1,64; 4,73]	0,54 [0,20; 1,44] p=0,2229	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2255	-14,30% [-36,80%; 8,30%] p=0,2145	0,86 [0,47; 1,60] p=0,6397
≥70 Jahre	73/109 (67,0%)	2,79 [1,45; 3,25]	70/110 (63,6%)	2,37 [1,48; 3,15]	1,16 [0,66; 2,02] p=0,6049	1,05 [0,87; 1,28] p=0,6042	3,30% [-9,30%; 15,90%] p=0,6038	0,99 [0,71; 1,38] p=0,9331
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3884								
weiblich	49/79 (62,0%)	2,94 [1,61; 5,09]	40/63 (63,5%)	2,37 [1,45; 4,43]	0,94 [0,47; 1,86] p=0,8580	0,98 [0,76; 1,26] p=0,8572	-1,50% [-17,50%; 14,50%] p=0,8574	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4782
männlich	43/65 (66,2%)	1,61 [1,38; 2,99]	54/82 (65,9%)	2,76 [1,48; 3,52]	1,01 [0,51; 2,02] p=0,9697	1,00 [0,80; 1,27] p=0,9695	0,30% [-15,10%; 15,70%] p=0,9696	1,13 [0,75; 1,71] p=0,5476
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9788								
weiß	77/122 (63,1%)	2,79 [1,64; 4,17]	74/112 (66,1%)	2,76 [1,77; 3,52]	0,88 [0,51; 1,50] p=0,6375	0,95 [0,79; 1,16] p=0,6363	-3,00% [-15,20%; 9,30%] p=0,6363	0,92 [0,66; 1,27] p=0,5987
andere	9/12 (75,0%)	1,46 [0,72; 48,62]	14/22 (63,6%)	1,45 [0,76; 4,60]	1,71 [0,36; 8,23] p=0,5049	1,18 [0,75; 1,86] p=0,4785	11,40% [-20,30%; 43,10%] p=0,4822	0,96 [0,41; 2,26] p=0,9227
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0662								
Stadium I	40/50 (80,0%)	2,10 [0,95; 3,25]	30/48 (62,5%)	2,89 [1,51; 4,86]	2,40 [0,97; 5,94] p=0,0565	1,28 [0,99; 1,66] p=0,0620	17,50% [-0,10%;	1,54 [0,95; 2,50] p=0,0793

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							35,10% p=0,0516	
Stadium II	31/54 (57,4%)	1,61 [1,41; 4,21]	42/57 (73,7%)	1,46 [0,82; 2,79]	0,48 [0,22; 1,07] p=0,0721	0,78 [0,59; 1,03] p=0,0776	-16,30% [-33,70%; 1,20%] p=0,0676	0,71 [0,44; 1,15] p=0,1626
Stadium III	21/40 (52,5%)	3,65 [2,60; NA]	22/40 (55,0%)	3,71 [1,87; 34,27]	0,90 [0,38; 2,18] p=0,8237	0,95 [0,64; 1,43] p=0,8226	-2,50% [-24,30%; 19,30%] p=0,8225	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4988
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8036								
Standardrisiko	70/105 (66,7%)	2,79 [1,45; 3,65]	71/111 (64,0%)	2,56 [1,64; 3,25]	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6774	1,04 [0,86; 1,27] p=0,6765	2,70% [-10,00%; 15,40%] p=0,6764	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7181
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	1,76 [0,76; NA]	11/18 (61,1%)	1,61 [0,79; NA]	0,64 [0,17; 2,31] p=0,4973	0,82 [0,46; 1,45] p=0,4922	-11,10% [-42,50%; 20,30%] p=0,4883	0,88 [0,37; 2,12] p=0,7773
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7522								
normal	83/131 (63,4%)	2,33 [1,45; 3,09]	82/127 (64,6%)	2,35 [1,48; 2,89]	0,95 [0,57; 1,58] p=0,8402	0,98 [0,82; 1,18] p=0,8398	-1,20% [-12,90%; 10,50%] p=0,8398	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6840
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	3,25 [1,12; 6,21]	12/18 (66,7%)	3,48 [2,10; 46,62]	1,13 [0,24; 5,21] p=0,8821	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8795	2,60% [-30,70%; 35,80%] p=0,8798	1,16 [0,48; 2,79] p=0,7438
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9947								
≤65kg	26/46 (56,5%)	3,35 [1,41; 48,62]	26/47 (55,3%)	2,60 [1,45; 36,57]	1,05 [0,46; 2,38] p=0,9075	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9070	1,20% [-19,00%;	1,01 [0,58; 1,77] p=0,9635

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							21,40%] p=0,9070	
>65 - ≤85	45/69 (65,2%)	2,79 [1,45; 3,25]	42/64 (65,6%)	2,56 [1,48; 3,52]	0,98 [0,48; 2,01] p=0,9608	0,99 [0,78; 1,27] p=0,9606	-0,40% [-16,60%; 15,80%] p=0,9606	0,97 [0,63; 1,48] p=0,8780
>85 kg	21/29 (72,4%)	1,43 [1,08; 3,48]	26/34 (76,5%)	2,20 [1,41; 3,52]	0,81 [0,26; 2,52] p=0,7145	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7144	-4,10% [-25,70%; 17,60%] p=0,7132	0,96 [0,53; 1,75] p=0,9062
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4886								
ECOG-PS 0	37/52 (71,2%)	1,45 [0,85; 2,83]	42/57 (73,7%)	1,48 [0,85; 2,37]	0,88 [0,38; 2,04] p=0,7687	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7682	-2,50% [-19,30%; 14,30%] p=0,7679	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5465
ECOG-PS ≥1	55/92 (59,8%)	2,99 [1,87; 4,43]	52/88 (59,1%)	3,02 [2,30; 4,86]	1,03 [0,57; 1,87] p=0,9249	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9247	0,70% [-13,70%; 15,00%] p=0,9247	1,05 [0,71; 1,54] p=0,8070
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9627								
Europa	62/96 (64,6%)	2,79 [1,48; 3,25]	58/90 (64,4%)	2,53 [1,51; 3,02]	1,01 [0,55; 1,83] p=0,9843	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9842	0,10% [-13,60%; 13,90%] p=0,9842	0,94 [0,65; 1,35] p=0,7394
Nordamerika	20/31 (64,5%)	1,51 [0,79; 4,43]	18/28 (64,3%)	2,37 [0,79; 4,86]	1,01 [0,35; 2,94] p=0,9854	1,00 [0,69; 1,47] p=0,9853	0,20% [-24,20%; 24,70%] p=0,9853	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8194
andere	10/17 (58,8%)	13,36 [0,82; NA]	18/27 (66,7%)	2,89 [1,45; 4,73]	0,71 [0,20; 2,50] p=0,6027	0,88 [0,55; 1,42] p=0,6084	-7,80% [-37,20%; 21,50%] p=0,6009	0,86 [0,39; 1,88] p=0,7031

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7016								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	75/111 (67,6%)	2,79 [1,45; 3,25]	75/116 (64,7%)	2,37 [1,51; 2,89]	1,14 [0,66; 1,98] p=0,6439	1,05 [0,87; 1,26] p=0,6430	2,9% [-9,4%; 15,2%] p=0,6428	0,99 [0,71; 1,37] p=0,9406
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	17/33 (51,5%)	2,45 [0,92; NA]	19/29 (65,5%)	3,02 [0,99; 4,73]	0,56 [0,20; 1,56] p=0,2688	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2657	-14,0% [-38,3%; 10,3%] p=0,2585	0,84 [0,43; 1,65] p=0,6124

EORTC QLQ-MY20 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte

Anhang 4-H Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	68/144 (47,2%)	8,38 [2,83; 54,41]	72/145 (49,7%)	13,67 [4,17; 36,11]	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6774	0,95 [0,75; 1,21] p=0,6801	-2,50% [-14,10%; 9,20%] p=0,6795	1,03 [0,74; 1,45] p=0,8439
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,9616								
<70 Jahre	14/35 (40,0%)	42,22 [1,84; NA]	17/35 (48,6%)	34,14 [3,48; NA]	0,71 [0,27; 1,82] p=0,4736	0,82 [0,48; 1,40] p=0,4727	-8,60% [-31,80%; 14,60%] p=0,4687	1,03 [0,50; 2,11] p=0,9361
≥ 70 Jahre	54/109 (49,5%)	6,44 [2,79; 54,41]	55/110 (50,0%)	13,67 [3,45; 36,11]	0,98 [0,58; 1,67] p=0,9460	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9459	-0,50% [-13,70%; 12,80%] p=0,9459	1,00 [0,69; 1,46] p=0,9970
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8600								
weiblich	35/79 (44,3%)	23,85 [2,79; NA]	28/63 (44,4%)	34,14 [4,60; NA]	0,99 [0,51; 1,94] p=0,9867	1,00 [0,69; 1,44] p=0,9866	-0,10% [-16,60%; 16,30%] p=0,9866	1,07 [0,65; 1,77] p=0,7840
männlich	33/65 (50,8%)	4,63 [1,84; NA]	44/82 (53,7%)	5,52 [2,79; 36,11]	0,89 [0,46; 1,71] p=0,7285	0,95 [0,69; 1,29] p=0,7286	-2,90% [-19,10%; 13,40%] p=0,7275	1,02 [0,64; 1,60] p=0,9461

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4124								
weiß	62/122 (50,8%)	4,89 [2,79; 25,10]	55/112 (49,1%)	28,65 [3,71; 48,95]	1,07 [0,64; 1,79] p=0,7940	1,03 [0,80; 1,34] p=0,7937	1,70% [-11,10%; 14,50%] p=0,7935	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4763
andere	6/12 (50,0%)	8,38 [0,95; NA]	12/22 (54,5%)	4,60 [0,82; NA]	0,83 [0,20; 3,41] p=0,8026	0,92 [0,46; 1,81] p=0,8026	-4,50% [-39,70%; 30,60%] p=0,7997	0,75 [0,28; 2,03] p=0,5736
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0240								
Stadium I	28/50 (56,0%)	4,89 [1,45; 42,22]	18/48 (37,5%)	NA [13,67; NA]	2,12 [0,94; 4,76] p=0,0680	1,49 [0,96; 2,32] p=0,0742	18,50% [-0,90%; 37,90%] p=0,0618	1,93 [1,06; 3,51] p=0,0310
Stadium II	23/54 (42,6%)	4,63 [1,64; NA]	37/57 (64,9%)	2,84 [1,48; 28,65]	0,40 [0,19; 0,86] p=0,0189	0,66 [0,46; 0,94] p=0,0232	-22,30% [-40,40%; - 4,20%] p=0,0156	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1460
Stadium III	17/40 (42,5%)	9,30 [3,02; NA]	17/40 (42,5%)	5,75 [2,60; NA]	1,00 [0,41; 2,43] p=1,0000	1,00 [0,60; 1,67] p=1,0000	0,00% [-21,70%; 21,70%] p=1,0000	0,83 [0,42; 1,63] p=0,5868
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8968								
Standardrisiko	49/105 (46,7%)	22,54 [3,88; NA]	54/111 (48,6%)	28,65 [4,60; 48,39]	0,92 [0,54; 1,58] p=0,7712	0,96 [0,72; 1,27] p=0,7708	-2,00% [-15,30%; 11,30%] p=0,7706	0,92 [0,62; 1,36] p=0,6726
Hochrisiko	9/20 (45,0%)	3,94 [1,08; NA]	10/18 (55,6%)	3,83 [1,38; NA]	0,66 [0,18; 2,36] p=0,5214	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5166	-10,60% [-42,20%; 21,10%] p=0,5134	0,96 [0,39; 2,39] p=0,9329

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6307								
normal	59/131 (45,0%)	11,07 [3,02; NA]	60/127 (47,2%)	29,47 [4,60; 48,95]	0,92 [0,56; 1,49] p=0,7228	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7223	-2,20% [-14,40%; 10,00%] p=0,7223	1,00 [0,70; 1,44] p=0,9847
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	2,83 [0,79; 42,22]	12/18 (66,7%)	3,25 [1,41; 34,14]	1,13 [0,24; 5,21] p=0,8821	1,04 [0,64; 1,69] p=0,8795	2,60% [-30,70%; 35,80%] p=0,8798	1,18 [0,49; 2,87] p=0,7081
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5210								
≤65kg	17/46 (37,0%)	NA [4,89; NA]	21/47 (44,7%)	39,82 [2,60; NA]	0,73 [0,32; 1,67] p=0,4511	0,83 [0,51; 1,35] p=0,4511	-7,70% [-27,60%; 12,20%] p=0,4471	0,76 [0,40; 1,45] p=0,4091
>65 - ≤85	33/69 (47,8%)	3,91 [2,14; NA]	30/64 (46,9%)	30,62 [3,48; NA]	1,04 [0,53; 2,05] p=0,9129	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9126	1,00% [-16,00%; 17,90%] p=0,9126	1,22 [0,74; 2,02] p=0,4266
>85 kg	18/29 (62,1%)	3,68 [1,12; 11,34]	21/34 (61,8%)	3,71 [1,51; 31,84]	1,01 [0,36; 2,81] p=0,9804	1,00 [0,68; 1,48] p=0,9802	0,30% [-23,80%; 24,40%] p=0,9802	1,07 [0,57; 2,01] p=0,8362
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4830								
ECOG-PS 0	25/52 (48,1%)	22,54 [2,79; NA]	30/57 (52,6%)	9,43 [3,25; 48,95]	0,83 [0,39; 1,77] p=0,6363	0,91 [0,63; 1,33] p=0,6359	-4,60% [-23,30%; 14,20%] p=0,6344	0,86 [0,51; 1,48] p=0,5924
ECOG-PS ≥1	43/92 (46,7%)	5,58 [2,40; NA]	42/88 (47,7%)	32,99 [3,52; NA]	0,96 [0,54; 1,73] p=0,8947	0,98 [0,72; 1,33] p=0,8944	-1,00% [-15,60%; 13,60%] p=0,8944	1,10 [0,72; 1,70] p=0,6481

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5139								
Europa	47/96 (49,0%)	3,91 [2,50; 54,41]	48/90 (53,3%)	5,72 [2,79; 34,14]	0,84 [0,47; 1,49] p=0,5519	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5508	-4,40% [-18,70%; 10,00%] p=0,5504	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7375
Nordamerika	15/31 (48,4%)	9,30 [1,41; NA]	11/28 (39,3%)	31,84 [3,45; NA]	1,45 [0,52; 4,08] p=0,4857	1,23 [0,69; 2,21] p=0,4864	9,10% [-16,10%; 34,30%] p=0,4796	1,45 [0,66; 3,16] p=0,3568
andere	6/17 (35,3%)	NA [1,45; NA]	13/27 (48,1%)	36,11 [1,48; NA]	0,59 [0,17; 2,05] p=0,4073	0,73 [0,34; 1,56] p=0,4191	-12,90% [-42,40%; 16,70%] p=0,3934	0,76 [0,29; 2,03] p=0,5841
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,6296								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	54/111 (48,6%)	8,38 [2,83; NA]	59/116 (50,9%)	13,67 [3,48; 36,11]	0,92 [0,54; 1,54] p=0,7394	0,96 [0,74; 1,24] p=0,7390	-2,2% [-15,2%; 10,8%] p=0,7388	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8657
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	14/33 (42,4%)	3,25 [1,84; NA]	13/29 (44,8%)	34,14 [2,79; NA]	0,91 [0,33; 2,48] p=0,8502	0,95 [0,54; 1,67] p=0,8488	-2,4% [-27,1%; 22,3%] p=0,8490	1,20 [0,56; 2,59] p=0,6374
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	78/144 (54,2%)	8,77 [3,48; 16,56]	66/145 (45,5%)	11,56 [4,24; 50,53]	1,41 [0,89; 2,22] p=0,1444	1,19 [0,94; 1,50] p=0,1481	8,60% [-3,00%; 20,20%] p=0,1446	1,29 [0,93; 1,80] p=0,1330

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,8145								
<70 Jahre	18/35 (51,4%)	20,30 [2,79; 39,39]	15/35 (42,9%)	39,33 [3,71; NA]	1,41 [0,55; 3,62] p=0,4757	1,20 [0,73; 1,98] p=0,4748	8,60% [-14,70%; 31,90%] p=0,4709	1,33 [0,67; 2,65] p=0,4172
≥70 Jahre	60/109 (55,0%)	5,58 [3,06; 16,00]	51/110 (46,4%)	9,10 [3,94; 50,53]	1,42 [0,83; 2,41] p=0,1998	1,19 [0,91; 1,54] p=0,2009	8,70% [-4,50%; 21,90%] p=0,1971	1,23 [0,85; 1,79] p=0,2755
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6669								
weiblich	44/79 (55,7%)	8,38 [3,25; 16,00]	31/63 (49,2%)	5,91 [3,68; 50,53]	1,30 [0,67; 2,52] p=0,4431	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4462	6,50% [-10,00%; 23,00%] p=0,4409	1,15 [0,72; 1,82] p=0,5550
männlich	34/65 (52,3%)	9,59 [2,43; 39,16]	35/82 (42,7%)	45,47 [3,94; NA]	1,47 [0,77; 2,83] p=0,2471	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2435	9,60% [-6,60%; 25,80%] p=0,2439	1,33 [0,83; 2,15] p=0,2352
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9061								
weiß	67/122 (54,9%)	9,59 [3,25; 28,55]	52/112 (46,4%)	11,56 [4,14; 50,53]	1,41 [0,84; 2,35] p=0,1954	1,18 [0,92; 1,53] p=0,1982	8,50% [-4,30%; 21,30%] p=0,1928	1,24 [0,86; 1,79] p=0,2389
andere	9/12 (75,0%)	3,48 [0,72; 8,38]	13/22 (59,1%)	4,01 [1,51; 33,94]	2,08 [0,44; 9,87] p=0,3608	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3273	15,90% [-16,10%; 47,90%] p=0,3294	1,20 [0,51; 2,86] p=0,6756
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3689								
Stadium I	26/50 (52,0%)	16,00 [3,52; NA]	21/48 (43,8%)	39,33 [5,91; NA]	1,39 [0,63; 3,09] p=0,4162	1,19 [0,78; 1,80] p=0,4167	8,30% [-11,50%; 26,10%] p=0,3294	1,26 [0,71; 2,25] p=0,4306

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							28,00%] p=0,4121	
Stadium II	31/54 (57,4%)	4,30 [2,23; 20,30]	33/57 (57,9%)	2,58 [1,64; 5,26]	0,98 [0,46; 2,08] p=0,9588	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9586	-0,50% [-18,90%; 17,90%] p=0,9586	1,04 [0,63; 1,71] p=0,8741
Stadium III	21/40 (52,5%)	5,58 [1,84; NA]	12/40 (30,0%)	50,53 [3,71; NA]	2,58 [1,03; 6,46] p=0,0422	1,75 [1,00; 3,06] p=0,0492	22,50% [1,50%; 43,50%] p=0,0358	1,91 [0,93; 3,92] p=0,0796
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3711								
Standardrisiko	58/105 (55,2%)	8,38 [3,48; 32,39]	51/111 (45,9%)	11,56 [4,14; 50,53]	1,45 [0,85; 2,48] p=0,1732	1,20 [0,92; 1,57] p=0,1735	9,30% [-4,00%; 22,60%] p=0,1703	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3225
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	14,88 [1,41; NA]	6/18 (33,3%)	NA [2,07; NA]	2,00 [0,54; 7,45] p=0,3052	1,50 [0,68; 3,29] p=0,3124	16,70% [-14,20%; 47,60%] p=0,2903	1,98 [0,72; 5,46] p=0,1879
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7942								
normal	71/131 (54,2%)	8,38 [3,22; 20,30]	57/127 (44,9%)	8,35 [4,14; NA]	1,45 [0,89; 2,37] p=0,1353	1,21 [0,94; 1,55] p=0,1374	9,30% [-2,80%; 21,50%] p=0,1329	1,28 [0,90; 1,81] p=0,1732
beeinträchtigt	7/13 (53,8%)	8,77 [1,61; NA]	9/18 (50,0%)	45,47 [2,20; 50,53]	1,17 [0,28; 4,87] p=0,8352	1,08 [0,54; 2,13] p=0,8316	3,80% [-31,80%; 39,50%] p=0,8323	1,64 [0,55; 4,95] p=0,3774
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6243								
≤65kg	25/46 (54,3%)	7,20 [2,79; 36,70]	25/47 (53,2%)	5,91 [2,83; 48,10]	1,05 [0,46; 2,37] p=0,9114	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9110	1,20% [-19,10%;]	1,00 [0,58; 1,75] p=0,9855

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							21,40%] p=0,9110	
>65 - ≤85	35/69 (50,7%)	13,01 [3,25; 35,22]	25/64 (39,1%)	47,41 [3,71; NA]	1,61 [0,81; 3,20] p=0,1785	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1828	11,70% [-5,10%; 28,50%] p=0,1735	1,44 [0,86; 2,40] p=0,1680
>85 kg	18/29 (62,1%)	4,30 [1,68; 40,51]	16/34 (47,1%)	7,66 [1,64; NA]	1,84 [0,67; 5,04] p=0,2372	1,32 [0,84; 2,08] p=0,2342	15,00% [-9,30%; 39,40%] p=0,2271	1,39 [0,71; 2,75] p=0,3391
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4133								
ECOG-PS 0	33/52 (63,5%)	9,59 [3,48; 31,18]	24/57 (42,1%)	47,41 [4,01; NA]	2,39 [1,10; 5,17] p=0,0265	1,51 [1,04; 2,18] p=0,0288	21,40% [3,00%; 39,70%] p=0,0223	1,50 [0,88; 2,54] p=0,1327
ECOG-PS ≥1	45/92 (48,9%)	8,35 [2,33; 32,39]	42/88 (47,7%)	9,10 [3,71; 48,10]	1,05 [0,58; 1,88] p=0,8739	1,02 [0,76; 1,39] p=0,8736	1,20% [-13,40%; 15,80%] p=0,8735	1,13 [0,74; 1,72] p=0,5776
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6354								
Europa	52/96 (54,2%)	9,59 [3,52; 31,18]	42/90 (46,7%)	8,35 [3,58; 50,53]	1,35 [0,76; 2,40] p=0,3079	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3096	7,50% [-6,80%; 21,80%] p=0,3052	1,12 [0,74; 1,68] p=0,5974
Nordamerika	15/31 (48,4%)	4,21 [1,41; NA]	10/28 (35,7%)	47,41 [2,79; NA]	1,69 [0,59; 4,80] p=0,3294	1,35 [0,73; 2,51] p=0,3337	12,70% [-12,30%; 37,70%] p=0,3202	1,56 [0,70; 3,49] p=0,2797
andere	11/17 (64,7%)	5,58 [0,95; 32,39]	14/27 (51,9%)	5,82 [2,37; NA]	1,70 [0,49; 5,93] p=0,4073	1,25 [0,75; 2,07] p=0,3904	12,90% [-16,70%; 42,40%] p=0,3934	1,48 [0,67; 3,29] p=0,3315

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7960								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	61/111 (55,0%)	8,97 [3,25; 16,56]	54/116 (46,6%)	9,10 [3,94; 50,53]	1,40 [0,83; 2,36] p=0,2066	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2068	8,4% [-4,6%; 21,4%] p=0,2039	1,24 [0,86; 1,79] p=0,2593
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	17/33 (51,5%)	8,77 [2,79; 39,39]	12/29 (41,4%)	39,323 [3,02; NA]	1,51 [0,55; 4,12] p=0,4286	1,25 [0,72; 2,15] p=0,4309	10,1% [-14,6%; 34,9%] p=0,4220	1,34 [0,64; 2,81] p=0,4431

Gesamt UE - GesamtrateAnhang 4-H Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtrate*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE								
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	144/144 (100,0%)	0,13 [0,13; 0,26]	142/142 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,92; 1,57] p=0,1771
Gesamt UE, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4890								
<70 Jahre	35/35 (100,0%)	0,13 [0,13; 0,26]	35/35 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,36]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00 [0,60; 1,65] p=0,9946
≥70 Jahre	109/109 (100,0%)	0,13 [0,13; 0,26]	107/107 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,22 [0,90; 1,63] p=0,1955
Gesamt UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2179								
weiblich	79/79 (100,0%)	0,16 [0,13; 0,26]	62/62 (100,0%)	0,13 [0,10; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7727
männlich	65/65 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	80/80 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,33]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,35 [0,94; 1,92] p=0,1010
Gesamt UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5393								
weiß	122/122 (100,0%)	0,15 [0,13; 0,26]	110/110 (100,0%)	0,25 [0,20; 0,30]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,83; 1,46] p=0,5147

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	12/12 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,26]	21/21 (100,0%)	0,10 [0,07; 0,13]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,14 [0,50; 2,56] p=0,7591
Gesamt UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1944								
Stadium I	50/50 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	48/48 (100,0%)	0,20 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9651
Stadium II	54/54 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	56/56 (100,0%)	0,30 [0,16; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,48 [0,98; 2,22] p=0,0614
Stadium III	40/40 (100,0%)	0,18 [0,13; 0,26]	38/38 (100,0%)	0,20 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,87 [0,53; 1,43] p=0,5821
Gesamt UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1783								
Standardrisiko	105/105 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,36]	109/109 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6741
Hochrisiko	20/20 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,13]	17/17 (100,0%)	0,20 [0,03; 0,66]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,77 [0,83; 3,75] p=0,1360
Gesamt UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4190								
normal	131/131 (100,0%)	0,13 [0,13; 0,23]	125/125 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,18 [0,90; 1,54] p=0,2309
beeinträchtigt	13/13 (100,0%)	0,46 [0,03; 0,53]	17/17 (100,0%)	0,20 [0,13; 0,46]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,77 [0,34; 1,72] p=0,5196
Gesamt UE, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9999								
<=65 kg	46/46 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	45/45 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6479

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	69/69 (100,0%)	0,13 [0,13; 0,26]	63/63 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3889
>85 kg	29/29 (100,0%)	0,16 [0,03; 0,36]	34/34 (100,0%)	0,30 [0,20; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,19 [0,68; 2,06] p=0,5475
Gesamt UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5840								
ECOG-PS 0	52/52 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	56/56 (100,0%)	0,20 [0,10; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9160
ECOG-PS ≥1	92/92 (100,0%)	0,16 [0,13; 0,26]	86/86 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,33]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,21 [0,88; 1,67] p=0,2440
Gesamt UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4900								
Europa	96/96 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,43]	89/89 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,33]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7754
Nordamerika	31/31 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,13]	26/26 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,68 [0,91; 3,11] p=0,0965
andere	17/17 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	27/27 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,33]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,45 [0,73; 2,89] p=0,2845
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	134/144 (93,1%)	0,87 [0,72; 1,58]	126/142 (88,7%)	1,48 [0,95; 2,10]	1,70 [0,74; 3,91] p=0,2078	1,05 [0,97; 1,13] p=0,2085	4,30% [-2,30%; 10,90%] p=0,2055	1,05 [0,82; 1,36] p=0,6858

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3961								
<70 Jahre	31/35 (88,6%)	2,76 [0,72; 5,03]	30/35 (85,7%)	1,91 [1,25; 3,81]	1,29 [0,32; 5,28] p=0,7230	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7213	2,90% [-12,80%; 18,50%] p=0,7208	0,90 [0,54; 1,49] p=0,6742
≥70 Jahre	103/109 (94,5%)	0,72 [0,59; 1,18]	96/107 (89,7%)	1,18 [0,76; 2,07]	1,97 [0,70; 5,53] p=0,1935	1,05 [0,97; 1,14] p=0,1955	4,80% [-2,40%; 11,90%] p=0,1919	1,19 [0,90; 1,58] p=0,2277
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0573								
weiblich	72/79 (91,1%)	1,87 [0,72; 2,79]	55/62 (88,7%)	0,97 [0,49; 1,87]	1,31 [0,43; 3,95] p=0,6333	1,03 [0,92; 1,15] p=0,6373	2,40% [-7,60%; 12,50%] p=0,6362	0,90 [0,63; 1,28] p=0,5517
männlich	62/65 (95,4%)	0,72 [0,49; 1,18]	71/80 (88,8%)	1,96 [1,18; 2,46]	2,62 [0,68; 10,11] p=0,1507	1,07 [0,98; 1,18] p=0,1352	6,60% [-2,00%; 15,20%] p=0,1305	1,47 [1,04; 2,08] p=0,0309
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3528								
weiß	112/122 (91,8%)	0,99 [0,69; 1,58]	97/110 (88,2%)	1,91 [1,22; 2,37]	1,50 [0,63; 3,58] p=0,3577	1,04 [0,95; 1,14] p=0,3621	3,60% [-4,10%; 11,40%] p=0,3598	1,18 [0,89; 1,55] p=0,2500
andere	12/12 (100,0%)	2,56 [0,39; 22,27]	18/21 (85,7%)	0,72 [0,36; 3,48]	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0836	14,30% [-0,70%; 29,30%] p=0,0614	0,85 [0,40; 1,79] p=0,6672
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7647								
Stadium I	47/50 (94,0%)	1,61 [0,69; 3,55]	41/48 (85,4%)	3,09 [0,95; 4,73]	2,67 [0,65; 11,02] p=0,1627	1,10 [0,96; 1,26] p=0,1684	8,60% [-3,40%; 20,50%] p=0,1595	1,20 [0,79; 1,84] p=0,3929
Stadium II	47/54 (87,0%)	1,17 [0,69; 2,10]	50/56 (89,3%)	1,87 [0,99; 2,46]	0,81 [0,25; 2,57] p=0,7162	0,97 [0,85; 1,12] p=0,7156	-2,20% [-14,30%; 9,80%] p=0,7152	1,08 [0,72; 1,61] p=0,7222
Stadium III	40/40 (100,0%)	0,71 [0,49; 1,18]	35/38 (92,1%)	0,72 [0,46; 1,18]	NA [NA; NA] NA	1,09 [0,99; 1,19] p=0,0833	7,90% [-0,70%; 16,50%] p=0,0711	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6472

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9771								
Standardrisiko	98/105 (93,3%)	1,15 [0,72; 2,10]	97/109 (89,0%)	1,41 [0,95; 2,43]	1,73 [0,65; 4,58] p=0,2653	1,05 [0,96; 1,14] p=0,2634	4,30% [-3,20%; 11,90%] p=0,2608	1,13 [0,85; 1,50] p=0,4002
Hochrisiko	20/20 (100,0%)	0,72 [0,43; 3,02]	17/17 (100,0%)	1,87 [0,49; 2,37]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,55; 2,18] p=0,7908
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9531								
normal	122/131 (93,1%)	0,92 [0,72; 1,58]	112/125 (89,6%)	1,87 [0,99; 2,14]	1,57 [0,65; 3,82] p=0,3148	1,04 [0,96; 1,12] p=0,3171	3,50% [-3,40%; 10,40%] p=0,3150	1,11 [0,85; 1,44] p=0,4491
beeinträchtigt	12/13 (92,3%)	0,79 [0,46; 4,63]	14/17 (82,4%)	1,22 [0,49; 2,43]	2,57 [0,23; 28,09] p=0,4345	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4079	10,00% [-13,20%; 33,20%] p=0,4003	1,06 [0,48; 2,36] p=0,8780
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4548								
≤65 kg	45/46 (97,8%)	1,26 [0,69; 2,60]	41/45 (91,1%)	1,18 [0,49; 3,81]	4,39 [0,47; 40,90] p=0,1622	1,07 [0,97; 1,19] p=0,1672	6,70% [-2,60%; 16,00%] p=0,1580	1,12 [0,73; 1,72] p=0,6035
>65 - ≤85	62/69 (89,9%)	0,72 [0,53; 2,04]	58/63 (92,1%)	1,18 [0,72; 2,00]	0,76 [0,23; 2,54] p=0,6605	0,98 [0,88; 1,09] p=0,6578	-2,20% [-12,00%; 7,60%] p=0,6575	0,96 [0,67; 1,39] p=0,8317
>85 kg	27/29 (93,1%)	1,15 [0,49; 2,73]	27/34 (79,4%)	2,14 [1,22; 3,25]	3,50 [0,67; 18,40] p=0,1246	1,17 [0,96; 1,43] p=0,1149	13,70% [-2,70%; 30,10%] p=0,1023	1,47 [0,85; 2,54] p=0,1627
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0160								
ECOG-PS 0	44/52 (84,6%)	2,25 [0,72; 4,63]	51/56 (91,1%)	1,08 [0,72; 2,00]	0,54 [0,16; 1,77] p=0,3051	0,93 [0,81; 1,07] p=0,3101	-6,50% [-18,80%; 5,90%] p=0,3046	0,74 [0,49; 1,11] p=0,1463
ECOG-PS ≥1	90/92 (97,8%)	0,72 [0,59; 1,18]	75/86 (87,2%)	1,87 [1,05; 2,43]	6,60 [1,42; 30,71] p=0,0067	1,12 [1,03; 1,22] p=0,0092	10,60% [3,00%; 18,30%] p=0,0066	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0291

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6373								
Europa	89/96 (92,7%)	0,87 [0,72; 1,35]	77/89 (86,5%)	1,87 [0,99; 2,37]	1,98 [0,74; 5,28] p=0,1669	1,07 [0,97; 1,18] p=0,1728	6,20% [-2,60%; 15,00%] p=0,1678	1,22 [0,90; 1,67] p=0,2074
Nordamerika	28/31 (90,3%)	0,72 [0,49; 2,76]	25/26 (96,2%)	1,54 [0,49; 2,46]	0,37 [0,04; 3,82] p=0,3948	0,94 [0,82; 1,08] p=0,3760	-5,80% [-18,60%; 6,90%] p=0,3706	0,93 [0,54; 1,62] p=0,8087
andere	17/17 (100,0%)	2,10 [0,26; 5,03]	24/27 (88,9%)	0,76 [0,46; 2,60]	NA [NA; NA] NA	1,13 [0,98; 1,28] p=0,0834	11,10% [-0,70%; 23,00%] p=0,0662	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9963
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	104/144 (72,2%)	12,32 [5,49; 22,14]	99/142 (69,7%)	8,31 [4,04; 16,59]	1,12 [0,68; 1,85] p=0,6446	1,04 [0,89; 1,21] p=0,6515	2,50% [-8,30%; 13,30%] p=0,6511	0,93 [0,70; 1,23] p=0,6004
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,0874								
<70 Jahre	21/35 (60,0%)	36,50 [5,65; NA]	25/35 (71,4%)	7,79 [2,20; 38,51]	0,60 [0,22; 1,63] p=0,3173	0,84 [0,60; 1,18] p=0,3179	-11,40% [-33,50%; 10,60%] p=0,3103	0,59 [0,33; 1,06] p=0,0782
≥ 70 Jahre	83/109 (76,1%)	9,79 [3,68; 21,88]	74/107 (69,2%)	10,71 [4,17; 16,59]	1,42 [0,78; 2,60] p=0,2503	1,10 [0,93; 1,30] p=0,2513	7,00% [-4,90%; 18,80%] p=0,2480	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7224
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6331								
weiblich	53/79 (67,1%)	17,08 [5,62; 29,11]	40/62 (64,5%)	16,59 [3,22; 48,16]	1,12 [0,56; 2,26] p=0,7499	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7502	2,60% [-13,20%; 18,40%] p=0,7494	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9596
männlich	51/65 (78,5%)	7,72 [3,15; 22,27]	59/80 (73,8%)	6,57 [3,15; 14,55]	1,30 [0,60; 2,81] p=0,5111	1,06 [0,89; 1,28] p=0,5060	4,70% [-9,20%; 18,60%] p=0,5060	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4469

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6847								
weiß	87/122 (71,3%)	10,02 [5,03; 27,43]	75/110 (68,2%)	10,71 [3,81; 16,59]	1,16 [0,66; 2,03] p=0,6048	1,05 [0,88; 1,24] p=0,6053	3,10% [-8,70%; 15,00%] p=0,6044	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6764
andere	10/12 (83,3%)	11,86 [0,56; 23,46]	17/21 (81,0%)	15,41 [0,99; 40,48]	1,18 [0,18; 7,62] p=0,8666	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8622	2,40% [-24,60%; 29,30%] p=0,8626	1,29 [0,58; 2,87] p=0,5334
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2372								
Stadium I	37/50 (74,0%)	17,08 [8,87; 29,18]	28/48 (58,3%)	38,60 [15,01; 53,55]	2,03 [0,87; 4,77] p=0,1027	1,27 [0,95; 1,70] p=0,1080	15,70% [-2,80%; 34,20%] p=0,0970	1,23 [0,75; 2,01] p=0,4108
Stadium II	38/54 (70,4%)	5,62 [2,76; 37,55]	42/56 (75,0%)	7,79 [3,06; 20,04]	0,79 [0,34; 1,83] p=0,5874	0,94 [0,75; 1,18] p=0,5869	-4,60% [-21,30%; 12,00%] p=0,5856	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4285
Stadium III	29/40 (72,5%)	5,32 [2,53; 22,08]	29/38 (76,3%)	2,20 [1,31; 5,91]	0,82 [0,29; 2,27] p=0,7015	0,95 [0,73; 1,23] p=0,6994	-3,80% [-23,20%; 15,50%] p=0,6990	0,73 [0,43; 1,24] p=0,2416
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8779								
Standardrisiko	76/105 (72,4%)	11,14 [4,57; 23,16]	80/109 (73,4%)	7,79 [3,81; 15,61]	0,95 [0,52; 1,74] p=0,8679	0,99 [0,84; 1,16] p=0,8676	-1,00% [-12,90%; 10,90%] p=0,8676	0,87 [0,64; 1,20] p=0,3949
Hochrisiko	15/20 (75,0%)	12,58 [3,71; 36,50]	11/17 (64,7%)	2,60 [1,22; NA]	1,64 [0,40; 6,76] p=0,5007	1,16 [0,75; 1,79] p=0,5037	10,30% [-19,30%; 39,90%] p=0,4955	0,79 [0,36; 1,74] p=0,5553
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1830								
normal	93/131 (71,0%)	14,16 [6,21; 27,43]	89/125 (71,2%)	10,71 [4,04; 17,02]	0,99 [0,58; 1,70] p=0,9708	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9708	-0,20% [-11,30%; 10,90%] p=0,9708	0,86 [0,65; 1,16] p=0,3272
beeinträchtigt	11/13 (84,6%)	2,56 [0,53; 5,62]	10/17 (58,8%)	4,17 [1,25; NA]	3,85 [0,64; 23,05] p=0,1331	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1216	25,80% [-4,70%; 56,30%] p=0,0977	1,57 [0,66; 3,72] p=0,3031

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0642								
<=65 kg	34/46 (73,9%)	11,14 [2,60; 23,16]	28/45 (62,2%)	31,84 [7,66; 53,62]	1,72 [0,70; 4,20] p=0,2340	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2366	11,70% [-7,30%; 30,70%] p=0,2283	1,47 [0,89; 2,42] p=0,1366
>65 - <=85	50/69 (72,5%)	18,20 [5,62; 32,79]	47/63 (74,6%)	6,57 [2,00; 12,19]	0,90 [0,41; 1,95] p=0,7817	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7806	-2,10% [-17,20%; 12,90%] p=0,7806	0,67 [0,45; 1,00] p=0,0519
>85 kg	20/29 (69,0%)	5,09 [1,58; 39,56]	24/34 (70,6%)	4,89 [2,60; 17,02]	0,93 [0,32; 2,72] p=0,8896	0,98 [0,70; 1,35] p=0,8890	-1,60% [-24,40%; 21,10%] p=0,8889	0,84 [0,45; 1,55] p=0,5748
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8056								
ECOG-PS 0	36/52 (69,2%)	14,16 [4,17; 39,56]	34/56 (60,7%)	11,73 [3,15; 51,65]	1,46 [0,66; 3,23] p=0,3567	1,14 [0,86; 1,51] p=0,3545	8,50% [-9,40%; 26,40%] p=0,3515	0,97 [0,61; 1,57] p=0,9154
ECOG-PS ≥1	68/92 (73,9%)	10,09 [5,03; 22,08]	65/86 (75,6%)	7,66 [3,25; 16,59]	0,92 [0,47; 1,80] p=0,7986	0,98 [0,82; 1,16] p=0,7978	-1,70% [-14,40%; 11,10%] p=0,7978	0,88 [0,63; 1,24] p=0,4628
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6763								
Europa	69/96 (71,9%)	12,62 [5,03; 27,43]	63/89 (70,8%)	7,79 [3,12; 16,59]	1,05 [0,56; 2,00] p=0,8704	1,01 [0,85; 1,22] p=0,8701	1,10% [-12,00%; 14,10%] p=0,8701	0,87 [0,61; 1,22] p=0,4154
Nordamerika	21/31 (67,7%)	9,79 [3,48; 55,42]	13/26 (50,0%)	53,55 [2,92; NA]	2,10 [0,72; 6,16] p=0,1777	1,35 [0,86; 2,13] p=0,1905	17,70% [-7,60%; 43,00%] p=0,1693	1,19 [0,59; 2,41] p=0,6247
andere	14/17 (82,4%)	10,02 [2,46; 17,08]	23/27 (85,2%)	7,36 [2,00; 35,42]	0,81 [0,16; 4,17] p=0,8047	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8064	-2,80% [-25,40%; 19,70%] p=0,8054	1,24 [0,63; 2,44] p=0,5326

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	63/144 (43,8%)	NA [44,29; NA]	68/142 (47,9%)	44,19 [26,48; NA]	0,84 [0,53; 1,35] p=0,4773	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4765	-4,20% [-15,60%; 7,30%] p=0,4758	0,76 [0,54; 1,07] p=0,1146
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3741								
<70 Jahre	12/35 (34,3%)	NA [40,12; NA]	10/35 (28,6%)	NA [48,20; NA]	1,30 [0,47; 3,59] p=0,6092	1,20 [0,60; 2,41] p=0,6078	5,70% [-16,00%; 27,40%] p=0,6059	0,99 [0,43; 2,30] p=0,9826
≥70 Jahre	51/109 (46,8%)	52,63 [40,90; NA]	58/107 (54,2%)	29,34 [11,83; 60,26]	0,74 [0,43; 1,27] p=0,2768	0,86 [0,66; 1,13] p=0,2771	-7,40% [-20,70%; 5,90%] p=0,2744	0,71 [0,48; 1,03] p=0,0726
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2404								
weiblich	34/79 (43,0%)	NA [22,77; NA]	25/62 (40,3%)	NA [29,60; NA]	1,12 [0,57; 2,20] p=0,7465	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7464	2,70% [-13,70%; 19,10%] p=0,7452	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9222
männlich	29/65 (44,6%)	NA [44,29; NA]	43/80 (53,8%)	35,42 [17,61; 51,32]	0,69 [0,36; 1,34] p=0,2756	0,83 [0,59; 1,17] p=0,2810	-9,10% [-25,40%; 7,20%] p=0,2718	0,61 [0,38; 0,98] p=0,0429
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9274								
weiß	54/122 (44,3%)	NA [44,29; NA]	56/110 (50,9%)	43,70 [17,61; NA]	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3124	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3112	-6,60% [-19,50%; 6,20%] p=0,3104	0,72 [0,49; 1,04] p=0,0833
andere	4/12 (33,3%)	NA [13,40; NA]	8/21 (38,1%)	NA [35,42; NA]	0,81 [0,18; 3,60] p=0,7876	0,88 [0,33; 2,30] p=0,7869	-4,80% [-38,60%; 29,00%] p=0,7825	0,77 [0,23; 2,56] p=0,6699
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3521								
Stadium I	19/50 (38,0%)	NA [34,86; NA]	24/48 (50,0%)	43,70 [17,61; NA]	0,61 [0,27; 1,37] p=0,2338	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2353	-12,00% [-31,50%; 7,50%] p=0,2283	0,63 [0,34; 1,15] p=0,1335

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium II	24/54 (44,4%)	57,30 [44,29; NA]	30/56 (53,6%)	36,34 [12,32; NA]	0,69 [0,33; 1,47] p=0,3406	0,83 [0,56; 1,22] p=0,3419	-9,10% [-27,70%; 9,50%] p=0,3364	0,67 [0,39; 1,16] p=0,1507
Stadium III	20/40 (50,0%)	40,90 [13,40; NA]	14/38 (36,8%)	NA [8,08; NA]	1,71 [0,69; 4,24] p=0,2445	1,36 [0,81; 2,28] p=0,2488	13,20% [-8,60%; 35,00%] p=0,2368	1,14 [0,57; 2,26] p=0,7111
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4508								
Standardrisiko	45/105 (42,9%)	NA [44,95; NA]	55/109 (50,5%)	38,73 [17,61; NA]	0,74 [0,43; 1,26] p=0,2663	0,85 [0,64; 1,13] p=0,2677	-7,60% [-20,90%; 5,70%] p=0,2637	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0791
Hochrisiko	10/20 (50,0%)	43,76 [19,15; NA]	8/17 (47,1%)	48,20 [7,59; NA]	1,13 [0,31; 4,11] p=0,8603	1,06 [0,55; 2,07] p=0,8588	2,90% [-29,40%; 35,20%] p=0,8583	1,03 [0,40; 2,61] p=0,9558
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5306								
normal	57/131 (43,5%)	NA [45,01; NA]	60/125 (48,0%)	44,19 [28,35; NA]	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4720	0,91 [0,69; 1,18] p=0,4713	-4,50% [-16,70%; 7,70%] p=0,4708	0,74 [0,51; 1,06] p=0,1038
beeinträchtigt	6/13 (46,2%)	22,18 [4,99; NA]	8/17 (47,1%)	60,26 [4,57; NA]	0,96 [0,23; 4,10] p=0,9614	0,98 [0,45; 2,13] p=0,9608	-0,90% [-36,90%; 35,10%] p=0,9607	0,99 [0,34; 2,85] p=0,9809
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5147								
≤65 kg	19/46 (41,3%)	NA [31,15; NA]	17/45 (37,8%)	NA [28,35; NA]	1,16 [0,50; 2,69] p=0,7323	1,09 [0,66; 1,82] p=0,7312	3,50% [-16,60%; 23,60%] p=0,7306	0,98 [0,51; 1,88] p=0,9416
>65 - ≤85	33/69 (47,8%)	52,63 [34,86; NA]	33/63 (52,4%)	36,34 [17,48; NA]	0,83 [0,42; 1,65] p=0,6025	0,91 [0,65; 1,28] p=0,6009	-4,60% [-21,60%; 12,50%] p=0,6007	0,76 [0,47; 1,23] p=0,2621
>85 kg	11/29 (37,9%)	NA [40,90; NA]	18/34 (52,9%)	43,70 [6,01; NA]	0,54 [0,20; 1,49] p=0,2372	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2459	-15,00% [-39,40%; 9,30%] p=0,2271	0,55 [0,26; 1,18] p=0,1275

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7669								
ECOG-PS 0	23/52 (44,2%)	NA [43,76; NA]	27/56 (48,2%)	45,57 [18,20; NA]	0,85 [0,40; 1,82] p=0,6797	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6790	-4,00% [-22,80%; 14,80%] p=0,6779	0,71 [0,41; 1,25] p=0,2405
ECOG-PS ≥1	40/92 (43,5%)	NA [38,51; NA]	41/86 (47,7%)	43,70 [21,19; NA]	0,84 [0,47; 1,52] p=0,5753	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5742	-4,20% [-18,80%; 10,40%] p=0,5740	0,79 [0,51; 1,22] p=0,2848
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9415								
Europa	41/96 (42,7%)	NA [43,76; NA]	43/89 (48,3%)	43,70 [19,35; NA]	0,80 [0,45; 1,42] p=0,4454	0,88 [0,64; 1,21] p=0,4443	-5,60% [-19,90%; 8,70%] p=0,4436	0,69 [0,45; 1,07] p=0,0960
Nordamerika	16/31 (51,6%)	42,58 [6,96; NA]	14/26 (53,8%)	18,20 [5,62; NA]	0,91 [0,32; 2,60] p=0,8676	0,96 [0,59; 1,57] p=0,8662	-2,20% [-28,20%; 23,80%] p=0,8664	0,85 [0,41; 1,75] p=0,6544
andere	6/17 (35,3%)	NA [19,81; NA]	11/27 (40,7%)	NA [28,35; NA]	0,79 [0,23; 2,79] p=0,7210	0,87 [0,39; 1,91] p=0,7212	-5,40% [-34,80%; 23,90%] p=0,7158	0,82 [0,30; 2,21] p=0,6890
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	27/142 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,17; 0,74] p=0,0048	0,40 [0,21; 0,78] p=0,0069	-11,40% [-19,20%; -3,60%] p=0,0041	0,33 [0,16; 0,66] p=0,0018
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3737								
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/35 (17,1%)	NA [51,32; NA]	0,14 [0,02; 1,25] p=0,0480	0,17 [0,02; 1,31] p=0,0889	-14,30% [-27,90%; -0,60%] p=0,0403	0,12 [0,01; 0,99] p=0,0493
≥70 Jahre	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	21/107 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0289	0,47 [0,23; 0,94] p=0,0343	-10,50% [-19,70%; -1,20%] p=0,0272	0,39 [0,18; 0,83] p=0,0141

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6414								
weiblich	3/79 (3,8%)	NA [NA; NA]	8/62 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 1,05] p=0,0462	0,29 [0,08; 1,06] p=0,0620	-9,10% [-18,50%; 0,20%] p=0,0563	0,27 [0,07; 1,02] p=0,0542
männlich	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA]	19/80 (23,8%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,18; 1,11] p=0,0794	0,52 [0,24; 1,11] p=0,0894	-11,40% [-23,70%; 0,80%] p=0,0678	0,39 [0,17; 0,89] p=0,0258
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9967								
weiß	8/122 (6,6%)	NA [NA; NA]	19/110 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,14; 0,80] p=0,0112	0,38 [0,17; 0,83] p=0,0156	-10,70% [-19,00%; -2,40%] p=0,0116	0,31 [0,14; 0,71] p=0,0057
andere	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/21 (23,8%)	NA [36,34; NA]	0,29 [0,03; 2,85] p=0,2749	0,35 [0,05; 2,66] p=0,3099	-15,50% [-39,50%; 8,50%] p=0,2064	0,34 [0,04; 2,91] p=0,3238
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2434								
Stadium I	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,24] p=0,0712	0,27 [0,06; 1,25] p=0,0955	-10,60% [-21,90%; 0,80%] p=0,0680	0,24 [0,05; 1,16] p=0,0751
Stadium II	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	15/56 (26,8%)	NA [51,22; NA]	0,22 [0,07; 0,71] p=0,0075	0,28 [0,10; 0,78] p=0,0152	-19,40% [-32,90%; -5,80%] p=0,0050	0,21 [0,07; 0,64] p=0,0062
Stadium III	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,25; 3,56] p=0,9312	0,95 [0,30; 3,02] p=0,9308	-0,70% [-15,50%; 14,20%] p=0,9308	0,84 [0,24; 2,89] p=0,7773
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3645								
Standardrisiko	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	22/109 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,14; 0,77] p=0,0083	0,38 [0,18; 0,81] p=0,0124	-12,60% [-21,60%; -3,50%] p=0,0067	0,32 [0,14; 0,71] p=0,0054
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	NA [43,76; NA]	2/17 (11,8%)	NA [36,34; NA]	0,83 [0,10; 6,65] p=0,8651	0,85 [0,13; 5,41] p=0,8633	-1,80% [-21,90%; 18,40%] p=0,8639	0,68 [0,10; 4,84] p=0,7003

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2147								
normal	9/131 (6,9%)	NA [NA; NA]	24/125 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,14; 0,70] p=0,0033	0,36 [0,17; 0,74] p=0,0055	-12,30% [-20,50%; -4,20%] p=0,0030	0,28 [0,13; 0,60] p=0,0012
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [18,10; NA]	3/17 (17,6%)	NA [13,90; NA]	0,85 [0,12; 6,00] p=0,8713	0,87 [0,17; 4,48] p=0,8695	-2,30% [-29,00%; 24,40%] p=0,8681	0,89 [0,15; 5,35] p=0,9001
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8919								
<=65 kg	3/46 (6,5%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,11; 1,94] p=0,2791	0,49 [0,13; 1,84] p=0,2896	-6,80% [-19,00%; 5,40%] p=0,2750	0,43 [0,11; 1,71] p=0,2300
>65 - <=85	5/69 (7,2%)	NA [NA; NA]	13/63 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,10; 0,90] p=0,0257	0,35 [0,13; 0,93] p=0,0351	-13,40% [-25,10%; -1,70%] p=0,0251	0,28 [0,10; 0,79] p=0,0162
>85 kg	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [51,32; NA]	0,38 [0,09; 1,57] p=0,1729	0,44 [0,13; 1,51] p=0,1907	-13,20% [-31,20%; 4,90%] p=0,1525	0,36 [0,10; 1,39] p=0,1396
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1341								
ECOG-PS 0	2/52 (3,8%)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,69] p=0,0068	0,18 [0,04; 0,76] p=0,0201	-17,60% [-29,50%; -5,60%] p=0,0039	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0074
ECOG-PS ≥1	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	15/86 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,21; 1,24] p=0,1360	0,56 [0,26; 1,21] p=0,1422	-7,70% [-17,70%; 2,40%] p=0,1356	0,49 [0,21; 1,12] p=0,0906
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1092								
Europa	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	21/89 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,08; 0,56] p=0,0009	0,27 [0,11; 0,63] p=0,0025	-17,30% [-27,40%; -7,30%] p=0,0007	0,21 [0,09; 0,53] p=0,0008
Nordamerika	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,70 [0,39; 35,42] p=0,2327	3,35 [0,40; 28,19] p=0,2650	9,10% [-4,90%; 23,00%] p=0,2024	2,56 [0,28; 23,21] p=0,4032

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [51,22; NA]	0,28 [0,03; 2,59] p=0,2397	0,32 [0,04; 2,49] p=0,2751	-12,60% [-31,10%; 5,80%] p=0,1791	0,32 [0,04; 2,76] p=0,3010

Signifikante SOC und PT – Gesamt UEAnhang 4-H Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Signifikante SOC und PT*

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	134/144 (93,1%)	2,66 [2,04; 3,12]	120/142 (84,5%)	3,98 [2,56; 5,09]	2,50 [1,13; 5,52] p=0,0208	1,10 [1,01; 1,20] p=0,0221	8,60% [1,40%; 15,80%] p=0,0195	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0208
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3056								
normal	124/131 (94,7%)	2,69 [1,94; 3,12]	106/125 (84,8%)	3,98 [2,56; 5,26]	3,17 [1,28; 7,84] p=0,0092	1,12 [1,03; 1,22] p=0,0109	9,90% [2,50%; 17,20%] p=0,0088	1,39 [1,07; 1,80] p=0,0146
beeinträchtigt	10/13 (76,9%)	2,33 [1,58; 4,14]	14/17 (82,4%)	2,69 [0,72; 7,13]	0,71 [0,12; 4,30] p=0,7172	0,93 [0,65; 1,35] p=0,7180	-5,40% [-34,60%; 23,80%] p=0,7156	1,01 [0,44; 2,34] p=0,9758
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3464								
weiß	112/122 (91,8%)	2,73 [2,07; 3,42]	92/110 (83,6%)	4,04 [2,60; 5,26]	2,19 [0,96; 4,98] p=0,0571	1,10 [0,99; 1,21] p=0,0630	8,20% [-0,30%; 16,60%] p=0,0583	1,27 [0,97; 1,68] p=0,0865
andere	12/12 (100,0%)	2,97 [0,46; 4,34]	18/21 (85,7%)	2,23 [0,62; 19,61]	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0836	14,30% [-0,70%; 29,30%] p=0,0614	1,73 [0,79; 3,77] p=0,1695
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7354								
≥70 Jahre	101/109 (92,7%)	2,37 [1,61; 3,68]	87/107 (81,3%)	3,98 [2,23; 5,09]	2,90 [1,22; 6,92] p=0,0132	1,14 [1,03; 1,27] p=0,0148	11,40% [2,50%; 20,20%] p=0,0120	1,30 [0,97; 1,74] p=0,0755

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
<70 Jahre	33/35 (94,3%)	2,83 [2,00; 3,35]	33/35 (94,3%)	3,35 [2,20; 8,77]	1,00 [0,13; 7,53] p=1,0000	1,00 [0,89; 1,12] p=1,0000	0,00% [-10,90%; 10,90%] p=1,0000	1,49 [0,91; 2,45] p=0,1166
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1281								
Standardrisiko	98/105 (93,3%)	2,37 [1,87; 3,35]	91/109 (83,5%)	4,76 [3,09; 5,85]	2,77 [1,10; 6,94] p=0,0253	1,12 [1,01; 1,23] p=0,0256	9,80% [1,40%; 18,30%] p=0,0223	1,40 [1,05; 1,86] p=0,0227
Hochrisiko	18/20 (90,0%)	2,94 [0,99; 4,96]	16/17 (94,1%)	1,41 [0,49; 2,30]	0,56 [0,05; 6,81] p=0,6519	0,96 [0,79; 1,15] p=0,6415	-4,10% [-21,40%; 13,10%] p=0,6401	0,70 [0,35; 1,38] p=0,3023
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0501								
Europa	90/96 (93,8%)	2,91 [2,27; 3,81]	75/89 (84,3%)	3,12 [2,20; 4,83]	2,80 [1,03; 7,64] p=0,0385	1,11 [1,00; 1,23] p=0,0436	9,50% [0,50%; 18,50%] p=0,0386	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8340
Nordamerika	28/31 (90,3%)	1,45 [1,15; 2,33]	21/26 (80,8%)	3,30 [1,38; 9,00]	2,22 [0,48; 10,36] p=0,3053	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3195	9,60% [-8,80%; 27,90%] p=0,3083	1,75 [0,98; 3,15] p=0,0597
andere	16/17 (94,1%)	2,86 [0,46; 4,11]	24/27 (88,9%)	5,26 [1,15; 19,98]	2,00 [0,19; 20,97] p=0,5614	1,06 [0,89; 1,27] p=0,5305	5,20% [-11,10%; 21,50%] p=0,5295	2,02 [1,04; 3,90] p=0,0378
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7373								
ECOG-PS ≥1	83/92 (90,2%)	2,73 [1,94; 3,68]	74/86 (86,0%)	4,04 [2,69; 5,26]	1,50 [0,60; 3,75] p=0,3900	1,05 [0,94; 1,17] p=0,3925	4,20% [-5,30%; 13,70%] p=0,3901	1,28 [0,94; 1,76] p=0,1196
ECOG-PS 0	51/52 (98,1%)	2,51 [1,28; 3,35]	46/56 (82,1%)	3,32 [1,31; 6,54]	11,09 [1,37; 89,99] p=0,0065	1,19 [1,05; 1,36] p=0,0066	15,90% [5,20%; 26,60%] p=0,0035	1,41 [0,93; 2,12] p=0,1025
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8489								
weiblich	73/79 (92,4%)	2,37 [1,87; 3,35]	54/62 (87,1%)	2,60 [1,35; 4,76]	1,80 [0,59; 5,50] p=0,2972	1,06 [0,95; 1,19] p=0,3124	5,30% [-4,90%; 15,50%] p=0,3071	1,24 [0,87; 1,77] p=0,2402

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
männlich	61/65 (93,8%)	2,73 [1,58; 3,98]	66/80 (82,5%)	4,63 [3,12; 6,54]	3,23 [1,01; 10,37] p=0,0400	1,14 [1,01; 1,28] p=0,0332	11,30% [1,20%; 21,50%] p=0,0288	1,34 [0,94; 1,91] p=0,0996
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8040								
>65 - <=85	62/69 (89,9%)	2,33 [1,61; 3,12]	53/63 (84,1%)	3,25 [1,94; 5,26]	1,67 [0,59; 4,70] p=0,3283	1,07 [0,94; 1,22] p=0,3331	5,70% [-5,80%; 17,20%] p=0,3288	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3252
<=65kg	44/46 (95,7%)	3,68 [2,30; 4,34]	37/45 (82,2%)	4,76 [1,35; 8,41]	4,76 [0,95; 23,80] p=0,0417	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0468	13,40% [0,80%; 26,10%] p=0,0371	1,46 [0,94; 2,28] p=0,0921
>85 kg	28/29 (96,6%)	1,94 [0,66; 4,04]	30/34 (88,2%)	3,32 [2,56; 5,42]	3,73 [0,39; 35,46] p=0,2273	1,09 [0,95; 1,26] p=0,2096	8,30% [-4,40%; 21,00%] p=0,1995	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2740
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2369								
Stadium II	50/54 (92,6%)	2,69 [1,31; 3,75]	48/56 (85,7%)	3,25 [2,00; 5,26]	2,08 [0,59; 7,37] p=0,2495	1,08 [0,95; 1,23] p=0,2476	6,90% [-4,60%; 18,40%] p=0,2420	1,32 [0,88; 1,97] p=0,1754
Stadium I	48/50 (96,0%)	3,06 [2,10; 4,11]	40/48 (83,3%)	6,01 [3,32; 9,46]	4,80 [0,96; 23,90] p=0,0394	1,15 [1,00; 1,32] p=0,0454	12,70% [0,80%; 24,50%] p=0,0363	1,70 [1,11; 2,60] p=0,0151
Stadium III	36/40 (90,0%)	2,19 [1,41; 3,06]	32/38 (84,2%)	1,91 [0,72; 4,21]	1,69 [0,44; 6,52] p=0,4475	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4490	5,80% [-9,10%; 20,70%] p=0,4451	0,91 [0,56; 1,48] p=0,7028
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7219								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	103/111 (92,8%)	2,33 [1,74; 3,42]	93/113 (82,3%)	3,78 [2,20; 5,09]	2,77 [1,16; 6,59]; p=0,0179	1,13 [1,02; 1,25]; p=0,0187	10,5% [2,0%; 19,0%]; p=0,0158	1,30 [0,98; 1,72]; p=0,0712
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	31/33 (93,9%)	2,92 [1,94; 3,61]	27/29 (93,1%)	4,76 [2,20; 11,14]	1,15 [0,15; 8,71]; p=0,8945	1,01 [0,89; 1,15]; p=0,8941	0,8% [-11,5%; 13,1%]; p=0,8940	1,54 [0,91; 2,62]; p=0,1099

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	123/144 (85,4%)	0,94 [0,69; 1,84]	95/142 (66,9%)	4,17 [1,48; 16,89]	2,88 [1,61; 5,13] p=0,0003	1,28 [1,12; 1,46] p=0,0004	18,50% [8,80%; 28,20%] p=0,0002	1,50 [1,14; 1,98] p=0,0043
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4239								
normal	111/131 (84,7%)	1,05 [0,69; 1,87]	84/125 (67,2%)	3,94 [1,48; 17,81]	2,71 [1,48; 4,96] p=0,0010	1,26 [1,09; 1,45] p=0,0014	17,50% [7,30%; 27,80%] p=0,0008	1,48 [1,11; 1,98] p=0,0078
beeinträchtigt	12/13 (92,3%)	0,49 [0,43; 4,40]	11/17 (64,7%)	6,24 [0,49; NA]	6,54 [0,68; 63,33] p=0,0816	1,43 [0,97; 2,10] p=0,0702	27,60% [0,70%; 54,50%] p=0,0446	2,34 [0,98; 5,61] p=0,0566
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0811								
weiß	106/122 (86,9%)	0,74 [0,66; 1,84]	70/110 (63,6%)	6,24 [2,10; 18,33]	3,79 [1,97; 7,28] p<0,0001	1,36 [1,17; 1,60] p=0,0001	23,20% [12,40%; 34,10%] p<0,0001	1,76 [1,29; 2,39] p=0,0004
andere	9/12 (75,0%)	1,66 [0,26; NA]	17/21 (81,0%)	0,49 [0,36; 30,16]	0,71 [0,13; 3,87] p=0,6919	0,93 [0,63; 1,36] p=0,6989	-6,00% [-35,70%; 23,80%] p=0,6945	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6824
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9359								
≥70 Jahre	93/109 (85,3%)	0,72 [0,49; 1,18]	72/107 (67,3%)	3,02 [0,95; 16,89]	2,83 [1,45; 5,50] p=0,0019	1,27 [1,09; 1,48] p=0,0024	18,00% [6,90%; 29,10%] p=0,0014	1,54 [1,12; 2,11] p=0,0079
<70 Jahre	30/35 (85,7%)	2,37 [0,72; 10,05]	23/35 (65,7%)	11,76 [1,48; 26,05]	3,13 [0,97; 10,15] p=0,0527	1,30 [0,99; 1,72] p=0,0581	20,00% [0,50%; 39,50%] p=0,0448	1,50 [0,86; 2,59] p=0,1519

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5310								
Standardrisiko	89/105 (84,8%)	1,18 [0,62; 1,87]	70/109 (64,2%)	5,55 [1,77; 18,79]	3,10 [1,60; 6,00] p=0,0006	1,32 [1,12; 1,55] p=0,0008	20,50% [9,20%; 31,90%] p=0,0004	1,57 [1,14; 2,16] p=0,0058
Hochrisiko	18/20 (90,0%)	0,72 [0,43; 4,17]	13/17 (76,5%)	14,16 [0,49; 31,97]	2,77 [0,44; 17,46] p=0,2724	1,18 [0,87; 1,59] p=0,2895	13,50% [-10,50%; 37,60%] p=0,2706	2,18 [1,01; 4,69] p=0,0457
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0672								
Europa	88/96 (91,7%)	0,94 [0,66; 1,58]	55/89 (61,8%)	6,24 [2,10; 20,07]	6,80 [2,93; 15,76] p<0,0001	1,48 [1,25; 1,76] p<0,0001	29,90% [18,40%; 41,40%] p<0,0001	2,00 [1,41; 2,82] p<0,0001
Nordamerika	23/31 (74,2%)	0,69 [0,49; 24,54]	17/26 (65,4%)	17,94 [0,49; 50,59]	1,52 [0,49; 4,76] p=0,4730	1,14 [0,80; 1,61] p=0,4770	8,80% [-15,10%; 32,70%] p=0,4702	1,20 [0,63; 2,28] p=0,5838
andere	12/17 (70,6%)	1,18 [0,26; 2,96]	23/27 (85,2%)	0,62 [0,36; 3,94]	0,42 [0,09; 1,85] p=0,2479	0,83 [0,59; 1,17] p=0,2853	-14,60% [-40,10%; 10,90%] p=0,2613	0,79 [0,39; 1,62] p=0,5234
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1558								
ECOG-PS ≥1	80/92 (87,0%)	0,72 [0,56; 1,58]	55/86 (64,0%)	5,55 [1,48; 17,81]	3,76 [1,78; 7,95] p=0,0004	1,36 [1,14; 1,62] p=0,0007	23,00% [10,70%; 35,30%] p=0,0002	1,84 [1,29; 2,62] p=0,0007
ECOG-PS 0	43/52 (82,7%)	1,18 [0,62; 4,40]	40/56 (71,4%)	2,10 [0,66; 20,07]	1,91 [0,76; 4,81] p=0,1675	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1659	11,30% [-4,40%; 26,90%] p=0,1590	1,17 [0,76; 1,82] p=0,4732
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4301								
weiblich	64/79 (81,0%)	1,18 [0,49; 2,37]	43/62 (69,4%)	4,17 [0,76; 17,81]	1,89 [0,86; 4,11] p=0,1095	1,17 [0,96; 1,42] p=0,1220	11,70% [-2,70%; 26,00%] p=0,1118	1,38 [0,93; 2,05] p=0,1098
männlich	59/65 (90,8%)	0,76 [0,66; 2,79]	52/80 (65,0%)	3,02 [1,15; 18,33]	5,29 [2,03; 13,79] p=0,0003	1,40 [1,17; 1,67] p=0,0002	25,80% [13,20%; 38,40%] p<0,0001	1,72 [1,17; 2,51] p=0,0056

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3541								
>65 - <=85	60/69 (87,0%)	0,72 [0,49; 1,84]	45/63 (71,4%)	3,02 [0,72; 14,16]	2,67 [1,10; 6,49] p=0,0278	1,22 [1,02; 1,46] p=0,0331	15,50% [1,80%; 29,20%] p=0,0263	1,42 [0,96; 2,12] p=0,0816
<=65kg	37/46 (80,4%)	1,18 [0,49; 2,96]	32/45 (71,1%)	3,71 [0,72; 20,07]	1,67 [0,63; 4,42] p=0,3017	1,13 [0,90; 1,43] p=0,3031	9,30% [-8,20%; 26,80%] p=0,2968	1,27 [0,79; 2,06] p=0,3270
>85 kg	26/29 (89,7%)	1,18 [0,49; 9,04]	18/34 (52,9%)	17,94 [1,94; NA]	7,70 [1,95; 30,37] p=0,0017	1,69 [1,21; 2,38] p=0,0024	36,70% [16,60%; 56,80%] p=0,0003	2,27 [1,22; 4,21] p=0,0094
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4155								
Stadium II	47/54 (87,0%)	1,18 [0,62; 4,17]	35/56 (62,5%)	13,96 [3,02; 31,97]	4,03 [1,54; 10,53] p=0,0033	1,39 [1,11; 1,75] p=0,0043	24,50% [9,00%; 40,10%] p=0,0020	1,93 [1,23; 3,01] p=0,0041
Stadium I	42/50 (84,0%)	1,18 [0,53; 3,48]	31/48 (64,6%)	3,37 [0,49; 29,54]	2,88 [1,10; 7,52] p=0,0283	1,30 [1,02; 1,66] p=0,0332	19,40% [2,50%; 36,30%] p=0,0245	1,43 [0,89; 2,30] p=0,1421
Stadium III	34/40 (85,0%)	0,69 [0,49; 1,22]	29/38 (76,3%)	0,74 [0,49; 6,24]	1,76 [0,56; 5,53] p=0,3338	1,11 [0,89; 1,39] p=0,3366	8,70% [-8,80%; 26,20%] p=0,3299	1,19 [0,71; 1,98] p=0,5042
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7271								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	95/111 (85,6%)	0,72 [0,49; 1,18]	78/113 (69,0%)	3,02 [0,95; 14,16]	2,66 [1,37; 5,17]; p=0,0032	1,24 [1,07; 1,43]; p=0,0037	16,6% [5,8%; 27,3%]; p=0,0025	1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0088
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	28/33 (84,8%)	3,25 [0,72; 12,75]	17/29 (58,6%)	16,59 [1,48; NA]	3,95 [1,19; 13,19]; p=0,0220	1,45 [1,03; 2,03]; p=0,0320	26,2% [4,5%; 47,9%]; p=0,0178	1,71 [0,93; 3,14]; p=0,0848

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
COVID-19 (Gesamt UE)								
Gesamt	52/144 (36,1%)	53,81 [39,59; NA]	26/142 (18,3%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,44; 4,28] p=0,0006	1,98 [1,31; 2,99] p=0,0012	17,90% [7,70%; 28,10%] p=0,0006	1,66 [1,04; 2,67] p=0,0347
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3130								
normal	50/131 (38,2%)	53,81 [39,59; NA]	22/125 (17,6%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,62; 5,16] p=0,0003	2,17 [1,40; 3,36] p=0,0005	20,60% [9,90%; 31,20%] p=0,0002	1,85 [1,12; 3,06] p=0,0161
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [17,51; NA]	4/17 (23,5%)	38,97 [17,25; NA]	0,59 [0,09; 3,86] p=0,5869	0,65 [0,14; 3,04] p=0,5877	-8,10% [-36,30%; 20,00%] p=0,5704	0,68 [0,12; 3,75] p=0,6576
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0973								
weiß	44/122 (36,1%)	53,81 [39,59; NA]	23/110 (20,9%)	NA [50,76; NA]	2,13 [1,18; 3,85] p=0,0111	1,73 [1,12; 2,66] p=0,0137	15,20% [3,70%; 26,60%] p=0,0093	1,46 [0,88; 2,42] p=0,1413
andere	7/12 (58,3%)	37,85 [21,16; NA]	3/21 (14,3%)	NA [48,10; NA]	8,40 [1,57; 44,92] p=0,0091	4,08 [1,29; 12,92] p=0,0166	44,00% [12,40%; 75,70%] p=0,0064	4,50 [1,16; 17,50] p=0,0299
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. >=70, Interaktion: p=0,3204								
>=70 Jahre	39/109 (35,8%)	53,81 [40,64; NA]	16/107 (15,0%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,64; 6,13] p=0,0005	2,39 [1,43; 4,01] p=0,0009	20,80% [9,60%; 32,10%] p=0,0003	2,00 [1,11; 3,57] p=0,0200
<70 Jahre	13/35 (37,1%)	38,97 [34,17; NA]	10/35 (28,6%)	NA [35,94; NA]	1,48 [0,54; 4,03] p=0,4485	1,30 [0,66; 2,56] p=0,4484	8,60% [-13,30%; 30,50%] p=0,4433	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6877

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9900								
Standardrisiko	36/105 (34,3%)	NA [41,10; NA]	21/109 (19,3%)	NA [53,78; NA]	2,19 [1,17; 4,08] p=0,0132	1,78 [1,12; 2,84] p=0,0155	15,00% [3,30%; 26,70%] p=0,0120	1,46 [0,85; 2,50] p=0,1688
Hochrisiko	6/20 (30,0%)	41,46 [27,86; NA]	4/17 (23,5%)	NA [25,76; NA]	1,39 [0,32; 6,08] p=0,6631	1,27 [0,43; 3,78] p=0,6615	6,50% [-22,00%; 34,90%] p=0,6559	1,40 [0,40; 4,99] p=0,5993
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7204								
Europa	34/96 (35,4%)	53,81 [38,11; NA]	17/89 (19,1%)	NA [45,50; NA]	2,32 [1,18; 4,56] p=0,0133	1,85 [1,12; 3,08] p=0,0167	16,30% [3,70%; 28,90%] p=0,0110	1,48 [0,83; 2,65] p=0,1871
Nordamerika	12/31 (38,7%)	52,07 [37,03; NA]	5/26 (19,2%)	NA [39,36; NA]	2,65 [0,79; 8,93] p=0,1125	2,01 [0,81; 4,97] p=0,1292	19,50% [-3,40%; 42,40%] p=0,0952	1,57 [0,55; 4,46] p=0,3990
andere	6/17 (35,3%)	NA [19,81; NA]	4/27 (14,8%)	NA [48,10; NA]	3,14 [0,73; 13,44] p=0,1187	2,38 [0,79; 7,23] p=0,1254	20,50% [-5,90%; 46,90%] p=0,1280	2,63 [0,74; 9,32] p=0,1349
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5210								
ECOG-PS ≥1	34/92 (37,0%)	42,28 [36,11; NA]	16/86 (18,6%)	NA [50,76; NA]	2,56 [1,29; 5,11] p=0,0066	1,99 [1,19; 3,33] p=0,0092	18,40% [5,50%; 31,20%] p=0,0051	1,91 [1,05; 3,47] p=0,0328
ECOG-PS 0	18/52 (34,6%)	NA [40,02; NA]	10/56 (17,9%)	NA [48,10; NA]	2,44 [1,00; 5,94] p=0,0481	1,94 [0,99; 3,81] p=0,0545	16,80% [0,40%; 33,10%] p=0,0447	1,36 [0,63; 2,95] p=0,4358
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0511								
weiblich	29/79 (36,7%)	46,59 [36,93; NA]	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,47; 7,93] p=0,0033	2,53 [1,29; 4,94] p=0,0066	22,20% [8,40%; 36,00%] p=0,0016	2,83 [1,34; 5,98] p=0,0065
männlich	23/65 (35,4%)	NA [41,10; NA]	17/80 (21,3%)	NA [39,36; NA]	2,03 [0,97; 4,25] p=0,0591	1,67 [0,98; 2,84] p=0,0616	14,10% [-0,50%; 28,80%] p=0,0591	1,07 [0,57; 2,00] p=0,8396

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9279								
>65 - <=85	25/69 (36,2%)	46,59 [38,97; NA]	11/63 (17,5%)	NA [48,10; NA]	2,69 [1,19; 6,07] p=0,0160	2,08 [1,11; 3,86] p=0,0213	18,80% [4,10%; 33,50%] p=0,0124	1,87 [0,92; 3,80] p=0,0842
<=65kg	14/46 (30,4%)	NA [37,85; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,85; 6,60] p=0,0939	1,96 [0,87; 4,39] p=0,1039	14,90% [-2,10%; 31,90%] p=0,0862	1,60 [0,65; 3,98] p=0,3085
>85 kg	13/29 (44,8%)	51,52 [29,93; NA]	8/34 (23,5%)	53,78 [35,81; NA]	2,64 [0,90; 7,76] p=0,0762	1,91 [0,92; 3,95] p=0,0827	21,30% [-1,70%; 44,30%] p=0,0700	1,48 [0,61; 3,59] p=0,3810
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2961								
Stadium II	22/54 (40,7%)	52,07 [39,59; NA]	14/56 (25,0%)	53,78 [38,67; NA]	2,06 [0,92; 4,65] p=0,0800	1,63 [0,93; 2,84] p=0,0852	15,70% [-1,60%; 33,10%] p=0,0751	1,10 [0,56; 2,16] p=0,7715
Stadium I	20/50 (40,0%)	NA [35,91; NA]	9/48 (18,8%)	NA [50,76; NA]	2,89 [1,15; 7,25] p=0,0219	2,13 [1,08; 4,21] p=0,0289	21,30% [3,70%; 38,80%] p=0,0173	2,02 [0,92; 4,43] p=0,0806
Stadium III	10/40 (25,0%)	NA [35,22; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	3,89 [0,98; 15,45] p=0,0441	3,17 [0,94; 10,63] p=0,0622	17,10% [1,20%; 33,00%] p=0,0353	2,98 [0,82; 10,83] p=0,0977
COVID-19 (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,4575								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	39/111 (35,1%)	NA [40,64; NA]	18/113 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,51; 5,41]; p=0,0010	2,21 [1,35; 3,61]; p=0,0017	19,2% [8,1%; 30,4%]; p=0,0007	1,87 [1,071; 3,28]; p=0,0277
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	13/33 (39,4%)	38,97 [34,17; NA]	8/29 (27,6%)	53,78 [35,81; NA]	1,71 [0,58; 4,99]; p=0,3309	1,43 [0,69; 2,95]; p=0,3360	11,8% [-11,5%; 35,1%]; p=0,3204	1,25 [0,52; 3,01]; p=0,6253

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE)								
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/144 (13,9%)	NA [NA; NA]	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,13 [1,27; 7,67] p=0,0096	2,81 [1,23; 6,39] p=0,0141	8,90% [2,30%; 15,60%] p=0,0085	2,86 [1,21; 6,79] p=0,0169
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9887								
normal	19/131 (14,5%)	NA [NA; NA]	7/125 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,16; 7,06] p=0,0186	2,59 [1,13; 5,95] p=0,0248	8,90% [1,70%; 16,20%] p=0,0161	2,61 [1,09; 6,23] p=0,0305
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-6,80%; 22,20%] p=0,2979	NA [NA; NA] NA
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0757								
weiß	18/122 (14,8%)	NA [NA; NA]	3/110 (2,7%)	NA [NA; NA]	6,17 [1,77; 21,58] p=0,0015	5,41 [1,64; 17,87] p=0,0056	12,00% [5,00%; 19,00%] p=0,0007	5,57 [1,64; 18,94] p=0,0059
andere	2/12 (16,7%)	NA [0,36; NA]	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,13; 5,51] p=0,8666	0,88 [0,19; 4,09] p=0,8652	-2,40% [-29,30%; 24,60%] p=0,8626	0,86 [0,15; 4,96] p=0,8673
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9899								
≥70 Jahre	18/109 (16,5%)	NA [NA; NA]	7/107 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,13; 7,08] p=0,0223	2,52 [1,10; 5,80] p=0,0290	10,00% [1,60%; 18,40%] p=0,0200	2,55 [1,06; 6,13] p=0,0361
<70 Jahre	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-2,00%; 13,40%] p=0,1453	NA [NA; NA] NA

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9499								
Standardrisiko	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	5/109 (4,6%)	NA [NA; NA]	3,20 [1,11; 9,23] p=0,0249	2,91 [1,08; 7,79] p=0,0338	8,70% [1,20%; 16,30%] p=0,0240	2,93 [1,05; 8,16] p=0,0396
Hochrisiko	3/20 (15,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,27; 30,02] p=0,3800	2,55 [0,29; 22,31] p=0,3976	9,10% [-10,10%; 28,40%] p=0,3529	2,68 [0,28; 25,75] p=0,3937
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2053								
Nordamerika	12/31 (38,7%)	NA [4,67; NA]	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	4,84 [1,19; 19,70] p=0,0215	3,35 [1,06; 10,63] p=0,0396	27,20% [6,10%; 48,30%] p=0,0116	3,84 [1,08; 13,69] p=0,0382
Europa	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,30% [2,10%; 12,50%] p=0,0060	NA [NA; NA] NA
andere	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,04; 3,52] p=0,3688	0,40 [0,05; 3,26] p=0,3899	-8,90% [-26,40%; 8,50%] p=0,3158	0,38 [0,04; 3,50] p=0,3890
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4599								
ECOG-PS 0	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	3/56 (5,4%)	NA [NA; NA]	4,74 [1,24; 18,10] p=0,0151	3,95 [1,17; 13,37] p=0,0273	15,80% [3,20%; 28,40%] p=0,0138	4,06 [1,12; 14,69] p=0,0326
ECOG-PS ≥1	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	4/86 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,66; 7,50] p=0,1898	2,10 [0,67; 6,58] p=0,2014	5,10% [-2,40%; 12,70%] p=0,1815	2,11 [0,65; 6,87] p=0,2134
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4475								
weiblich	11/79 (13,9%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	4,85 [1,03; 22,78] p=0,0299	4,32 [0,99; 18,76] p=0,0511	10,70% [1,90%; 19,50%] p=0,0173	4,54 [1,00; 20,51] p=0,0494
männlich	9/65 (13,8%)	NA [NA; NA]	5/80 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,77; 7,59] p=0,1248	2,21 [0,78; 6,29] p=0,1350	7,60% [-2,30%; 17,50%] p=0,1338	2,17 [0,72; 6,50] p=0,1676

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5206								
<=65kg	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,50; 6,78] p=0,3572	1,71 [0,54; 5,45] p=0,3627	6,30% [-7,00%; 19,60%] p=0,3510	1,75 [0,51; 6,04] p=0,3788
>65 - <=85	7/69 (10,1%)	NA [NA; NA]	1/63 (1,6%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,84; 58,59] p=0,0403	6,39 [0,81; 50,51] p=0,0786	8,60% [0,80%; 16,30%] p=0,0307	6,55 [0,81; 53,30] p=0,0789
>85 kg	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	4,17 [0,77; 22,57] p=0,0809	3,52 [0,77; 16,11] p=0,1052	14,80% [-1,90%; 31,50%] p=0,0828	3,41 [0,69; 17,01] p=0,1341
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2566								
Stadium II	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	6,14 [1,28; 29,48] p=0,0123	5,18 [1,19; 22,58] p=0,0284	14,90% [3,50%; 26,40%] p=0,0105	5,66 [1,24; 25,93] p=0,0257
Stadium I	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,74 [0,74; 19,02] p=0,0937	3,36 [0,73; 15,37] p=0,1183	9,80% [-1,30%; 21,00%] p=0,0841	3,49 [0,72; 16,82] p=0,1194
Stadium III	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,18; 5,00] p=0,9482	0,95 [0,20; 4,42] p=0,9479	-0,40% [-12,20%; 11,40%] p=0,9479	0,87 [0,17; 4,33] p=0,8669
Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	18/111 (16,2%)	NA [NA; NA]	7/113 (6,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,17; 7,33]; p=0,0175	2,62 [1,14; 6,02]; p=0,0235	10,0% [1,8%; 18,2%]; p=0,0162	2,66 [1,11; 6,38]; p=0,0287
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	6,1% [-2,1%; 14,2%]; p=0,1445	NA

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Konjunktivitis (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Konjunktivitis (Gesamt UE)								
Gesamt	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	10,78 [1,32; 87,65] p=0,0065	9,73 [1,28; 73,80] p=0,0278	6,20% [1,90%; 10,60%] p=0,0052	9,07 [1,16; 70,91] p=0,0356
Konjunktivitis (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9996								
normal	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	1/125 (0,8%)	NA [NA; NA]	10,25 [1,29; 81,28] p=0,0071	9,54 [1,24; 73,45] p=0,0303	6,80% [2,00%; 11,60%] p=0,0053	8,97 [1,15; 70,06] p=0,0365
beeinträchtigt	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Neutropenie (Gesamt UE)								
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	81/144 (56,3%)	21,26 [8,12; 46,46]	57/142 (40,1%)	NA [19,05; NA]	1,93 [1,20; 3,09] p=0,0067	1,40 [1,09; 1,79] p=0,0074	16,10% [4,70%; 27,50%] p=0,0056	1,49 [1,06; 2,11] p=0,0227
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3503								
normal	72/131 (55,0%)	24,90 [6,67; 49,71]	51/125 (40,8%)	NA [18,23; NA]	1,77 [1,08; 2,91] p=0,0237	1,35 [1,04; 1,75] p=0,0258	14,20% [2,00%; 26,30%] p=0,0220	1,46 [1,02; 2,10] p=0,0393
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	11,53 [0,69; 41,07]	6/17 (35,3%)	NA [1,77; NA]	4,13 [0,88; 19,27] p=0,0701	1,96 [0,94; 4,11] p=0,0738	33,90% [0,10%; 67,80%] p=0,0494	2,58 [0,90; 7,35] p=0,0771
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1344								
weiß	72/122 (59,0%)	17,84 [5,78; 41,07]	42/110 (38,2%)	NA [18,33; NA]	2,33 [1,38; 3,95] p=0,0016	1,55 [1,17; 2,04] p=0,0023	20,80% [8,20%; 33,40%] p=0,0012	1,77 [1,21; 2,60] p=0,0036

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
andere	4/12 (33,3%)	NA [0,26; NA]	9/21 (42,9%)	NA [3,02; NA]	0,67 [0,15; 2,93] p=0,5958	0,78 [0,30; 1,99] p=0,6004	-9,50% [-43,60%; 24,50%] p=0,5835	0,75 [0,23; 2,48] p=0,6398
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. >=70, Interaktion: p=0,2711								
>=70 Jahre	61/109 (56,0%)	17,84 [5,68; 46,46]	41/107 (38,3%)	NA [22,57; NA]	2,05 [1,19; 3,52] p=0,0096	1,46 [1,09; 1,96] p=0,0111	17,60% [4,50%; 30,70%] p=0,0083	1,71 [1,15; 2,56] p=0,0083
<70 Jahre	20/35 (57,1%)	30,62 [4,40; NA]	16/35 (45,7%)	22,57 [9,23; NA]	1,58 [0,62; 4,07] p=0,3423	1,25 [0,79; 1,98] p=0,3429	11,40% [-11,80%; 34,70%] p=0,3356	1,10 [0,56; 2,14] p=0,7825
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0880								
Standardrisiko	55/105 (52,4%)	26,97 [12,75; NA]	45/109 (41,3%)	35,81 [16,59; NA]	1,56 [0,91; 2,69] p=0,1047	1,27 [0,95; 1,69] p=0,1061	11,10% [-2,20%; 24,40%] p=0,1018	1,32 [0,89; 1,96] p=0,1727
Hochrisiko	14/20 (70,0%)	2,60 [0,72; 10,05]	6/17 (35,3%)	NA [3,02; NA]	4,28 [1,08; 17,00] p=0,0373	1,98 [0,98; 4,01] p=0,0568	34,70% [4,40%; 65,00%] p=0,0249	3,13 [1,16; 8,44] p=0,0243
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7770								
Europa	59/96 (61,5%)	13,60 [5,68; 35,88]	35/89 (39,3%)	NA [14,39; NA]	2,46 [1,36; 4,45] p=0,0027	1,56 [1,16; 2,12] p=0,0039	22,10% [8,10%; 36,20%] p=0,0020	1,70 [1,11; 2,59] p=0,0143
Nordamerika	14/31 (45,2%)	NA [2,79; NA]	9/26 (34,6%)	NA [17,31; NA]	1,56 [0,53; 4,55] p=0,4230	1,30 [0,68; 2,51] p=0,4264	10,50% [-14,80%; 35,90%] p=0,4144	1,38 [0,59; 3,21] p=0,4591
andere	8/17 (47,1%)	NA [0,49; NA]	13/27 (48,1%)	35,81 [13,50; NA]	0,96 [0,28; 3,23] p=0,9445	0,98 [0,52; 1,85] p=0,9440	-1,10% [-31,40%; 29,20%] p=0,9438	1,25 [0,52; 3,05] p=0,6189
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0783								
ECOG-PS >=1	53/92 (57,6%)	17,18 [2,37; 46,98]	31/86 (36,0%)	NA [19,05; NA]	2,41 [1,32; 4,41] p=0,0041	1,60 [1,15; 2,23] p=0,0056	21,60% [7,20%; 35,90%] p=0,0032	1,98 [1,26; 3,09] p=0,0029

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ECOG-PS 0	28/52 (53,8%)	26,97 [11,17; NA]	26/56 (46,4%)	31,97 [12,91; NA]	1,35 [0,63; 2,87] p=0,4432	1,16 [0,80; 1,69] p=0,4415	7,40% [-11,40%; 26,20%] p=0,4398	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8454
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2624								
männlich	43/65 (66,2%)	13,60 [2,79; 30,62]	32/80 (40,0%)	35,81 [18,33; NA]	2,93 [1,48; 5,79] p=0,0018	1,65 [1,20; 2,28] p=0,0020	26,20% [10,40%; 41,90%] p=0,0011	1,85 [1,17; 2,94] p=0,0089
weiblich	38/79 (48,1%)	46,98 [5,78; NA]	25/62 (40,3%)	NA [16,59; NA]	1,37 [0,70; 2,69] p=0,3582	1,19 [0,82; 1,74] p=0,3625	7,80% [-8,70%; 24,20%] p=0,3539	1,30 [0,78; 2,16] p=0,3164
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3833								
>65 - <=85	45/69 (65,2%)	10,05 [0,82; 21,26]	26/63 (41,3%)	35,81 [13,96; NA]	2,67 [1,32; 5,40] p=0,0060	1,58 [1,12; 2,22] p=0,0086	23,90% [7,40%; 40,50%] p=0,0046	1,78 [1,09; 2,90] p=0,0210
<=65kg	21/46 (45,7%)	49,71 [4,40; NA]	20/45 (44,4%)	22,57 [13,50; NA]	1,05 [0,46; 2,40] p=0,9083	1,03 [0,65; 1,62] p=0,9079	1,20% [-19,20%; 21,70%] p=0,9078	1,07 [0,57; 1,98] p=0,8405
>85 kg	15/29 (51,7%)	26,74 [2,37; NA]	11/34 (32,4%)	NA [18,33; NA]	2,24 [0,81; 6,23] p=0,1225	1,60 [0,88; 2,91] p=0,1253	19,40% [-4,70%; 43,40%] p=0,1143	1,74 [0,79; 3,82] p=0,1663
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5430								
Stadium II	29/54 (53,7%)	35,88 [5,78; NA]	21/56 (37,5%)	NA [30,16; NA]	1,93 [0,90; 4,14] p=0,0894	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0930	16,20% [-2,20%; 34,60%] p=0,0839	1,46 [0,83; 2,58] p=0,1917
Stadium I	28/50 (56,0%)	24,90 [2,79; NA]	16/48 (33,3%)	NA [22,57; NA]	2,54 [1,12; 5,78] p=0,0249	1,68 [1,05; 2,69] p=0,0303	22,70% [3,50%; 41,80%] p=0,0204	2,01 [1,08; 3,73] p=0,0265
Stadium III	24/40 (60,0%)	10,05 [0,69; NA]	20/38 (52,6%)	17,31 [5,55; 22,57]	1,35 [0,55; 3,31] p=0,5146	1,14 [0,77; 1,69] p=0,5142	7,40% [-14,60%; 29,30%] p=0,5109	1,19 [0,65; 2,18] p=0,5646

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9703								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	61/111 (55,0%)	21,06 [5,78; 46,46]	46/113 (40,7%)	NA [18,33; NA]	1,78 [1,05; 3,02]; p=0,0332	1,35 [1,02; 1,79]; p=0,0351	14,2% [1,3%; 27,2%]; p=0,0311	1,55 [1,05; 2,27]; p=0,0274
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	20/33 (60,6%)	30,62 [4,37; NA]	11/29 (37,9%)	NA [11,07; NA]	2,52 [0,90; 7,02]; p=0,0772	1,60 [0,93; 2,74]; p=0,0894	22,7% [-1,6%; 47,0%]; p=0,0672	1,51 [0,72; 3,18]; p=0,2792
Unwohlsein (Gesamt UE)								
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,14; 0,97] p=0,0371	0,39 [0,16; 0,98] p=0,0451	-6,40% [-12,40%; -0,40%] p=0,0356	0,33 [0,13; 0,87] p=0,0242
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9917								
normal	6/131 (4,6%)	NA [NA; NA]	13/125 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,15; 1,13] p=0,0764	0,44 [0,17; 1,12] p=0,0859	-5,80% [-12,30%; 0,60%] p=0,0764	0,36 [0,14; 0,95] p=0,0382
beeinträchtigt	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,80% [-27,10%; 3,60%] p=0,1322	NA [NA; NA] p=0,9978
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3485								
weiß	5/122 (4,1%)	NA [NA; NA]	5/110 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,25; 3,19] p=0,8673	0,90 [0,27; 3,03] p=0,8671	-0,40% [-5,70%; 4,80%] p=0,8674	0,82 [0,24; 2,85] p=0,7564
andere	1/12 (8,3%)	NA [40,25; NA]	6/21 (28,6%)	NA [27,63; NA]	0,23 [0,02; 2,17] p=0,1779	0,29 [0,04; 2,14] p=0,2260	-20,20% [-45,10%; 4,60%] p=0,1105	0,23 [0,03; 1,90] p=0,1710

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4747								
≥70 Jahre	5/109 (4,6%)	NA [NA; NA]	14/107 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,11; 0,92] p=0,0279	0,35 [0,13; 0,94] p=0,0371	-8,50% [-16,00%; -1,00%] p=0,0264	0,29 [0,10; 0,81] p=0,0176
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,65] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,36] p=1,0000	0,00% [-7,80%; 7,80%] p=1,0000	0,94 [0,06; 15,02] p=0,9639
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9997								
Standardrisiko	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	11/109 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,11; 1,15] p=0,0726	0,38 [0,12; 1,15] p=0,0861	-6,30% [-13,00%; 0,50%] p=0,0676	0,32 [0,10; 1,01] p=0,0526
Hochrisiko	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8044								
Europa	5/96 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,17; 1,77] p=0,3161	0,58 [0,20; 1,71] p=0,3218	-3,80% [-11,20%; 3,60%] p=0,3180	0,47 [0,15; 1,45] p=0,1892
andere	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [49,68; NA]	0,18 [0,02; 1,60] p=0,0971	0,23 [0,03; 1,69] p=0,1472	-20,00% [-40,00%; -0,10%] p=0,0490	0,22 [0,03; 1,76] p=0,1521
Nordamerika	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8993								
ECOG-PS 0	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,10; 1,75] p=0,2301	0,46 [0,13; 1,69] p=0,2433	-6,70% [-17,50%; 4,00%] p=0,2190	0,37 [0,10; 1,46] p=0,1556
ECOG-PS ≥1	3/92 (3,3%)	NA [NA; NA]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,08; 1,28] p=0,0953	0,35 [0,10; 1,28] p=0,1123	-6,00% [-13,20%; 1,10%] p=0,0968	0,31 [0,08; 1,15] p=0,0804

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3855								
männlich	4/65 (6,2%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,17; 2,06] p=0,4048	0,61 [0,19; 1,95] p=0,4099	-3,80% [-12,60%; 4,90%] p=0,3914	0,50 [0,15; 1,67] p=0,2591
weiblich	2/79 (2,5%)	NA [NA; NA]	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 1,02] p=0,0354	0,22 [0,05; 1,04] p=0,0564	-8,80% [-17,40%; -0,20%] p=0,0461	0,20 [0,04; 0,97] p=0,0452
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7254								
<=65kg	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	8/45 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,17; 1,88] p=0,3491	0,61 [0,22; 1,73] p=0,3534	-6,90% [-21,20%; 7,40%] p=0,3451	0,52 [0,17; 1,59] p=0,2508
>65 - <=85	1/69 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,02; 2,00] p=0,1423	0,23 [0,03; 1,99] p=0,1810	-4,90% [-11,50%; 1,70%] p=0,1486	0,20 [0,02; 1,76] p=0,1455
>85 kg	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,80% [-18,40%; 0,70%] p=0,0697	NA [NA; NA] p=0,9957
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9430								
Stadium I	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,08; 1,28] p=0,0962	0,36 [0,10; 1,28] p=0,1138	-10,70% [-23,10%; 1,80%] p=0,0926	0,30 [0,08; 1,14] p=0,0763
Stadium II	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,85] p=0,4293	0,52 [0,10; 2,71] p=0,4369	-3,40% [-11,90%; 5,00%] p=0,4233	0,43 [0,08; 2,39] p=0,3368
Stadium III	1/40 (2,5%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 3,01] p=0,2834	0,32 [0,03; 2,91] p=0,3098	-5,40% [-15,20%; 4,40%] p=0,2828	0,29 [0,03; 2,84] p=0,2903
Unwohlsein (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,5662								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	5/111 (4,5%)	NA [NA; NA]	14/113 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,12; 0,96]; p=0,0346	0,36 [0,14; 0,98]; p=0,0445	-7,9% [-15,1%; -0,7%]; p=0,0318	0,30 [0,11; 0,85]; p=0,0226

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,05; 14,65]; p=0,9265	0,88 [0,06; 13,43]; p=0,9260	-0,4% [-9,3%; 8,4%]; p=0,9262	0,77 [0,05; 12,32]; p=0,8504
Hypokaliämie (Gesamt UE)								
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	49/144 (34,0%)	NA [49,91; NA]	22/142 (15,5%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,62; 5,21] p=0,0002	2,19 [1,41; 3,40] p=0,0005	18,50% [8,90%; 28,20%] p=0,0002	2,09 [1,26; 3,46] p=0,0042
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1653								
normal	47/131 (35,9%)	NA [49,41; NA]	18/125 (14,4%)	NA [NA; NA]	3,33 [1,80; 6,14] p<0,0001	2,49 [1,53; 4,05] p=0,0002	21,50% [11,20%; 31,70%] p<0,0001	2,34 [1,36; 4,03] p=0,0022
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [17,12; NA]	4/17 (23,5%)	NA [9,63; NA]	0,59 [0,09; 3,86] p=0,5869	0,65 [0,14; 3,04] p=0,5877	-8,10% [-36,30%; 20,00%] p=0,5704	0,60 [0,11; 3,27] p=0,5516
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5746								
weiß	42/122 (34,4%)	NA [49,91; NA]	16/110 (14,5%)	NA [NA; NA]	3,08 [1,61; 5,90] p=0,0005	2,37 [1,41; 3,96] p=0,0010	19,90% [9,20%; 30,60%] p=0,0003	2,30 [1,29; 4,09] p=0,0046
andere	5/12 (41,7%)	49,28 [12,81; NA]	5/21 (23,8%)	NA [5,52; NA]	2,29 [0,50; 10,50] p=0,2903	1,75 [0,63; 4,84] p=0,2806	17,90% [-15,50%; 51,20%] p=0,2935	1,51 [0,44; 5,24] p=0,5145
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,8028								
≥70 Jahre	37/109 (33,9%)	NA [49,28; NA]	17/107 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,42; 5,22] p=0,0022	2,14 [1,28; 3,55] p=0,0034	18,10% [6,80%; 29,30%] p=0,0017	2,00 [1,12; 3,55] p=0,0185
<70 Jahre	12/35 (34,3%)	NA [46,78; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,97; 10,15] p=0,0527	2,40 [0,94; 6,10] p=0,0656	20,00% [0,50%; 39,50%] p=0,0448	2,35 [0,83; 6,68] p=0,1090

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7043								
Standardrisiko	33/105 (31,4%)	NA [NA; NA]	19/109 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,14; 4,13] p=0,0173	1,80 [1,10; 2,96] p=0,0200	14,00% [2,60%; 25,40%] p=0,0159	1,65 [0,94; 2,89] p=0,0841
Hochrisiko	4/20 (20,0%)	NA [29,44; NA]	3/17 (17,6%)	NA [33,28; NA]	1,17 [0,22; 6,13] p=0,8574	1,13 [0,29; 4,37] p=0,8558	2,40% [-22,90%; 27,60%] p=0,8549	1,24 [0,28; 5,60] p=0,7771
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9075								
Europa	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	10/89 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,32; 6,51] p=0,0067	2,41 [1,23; 4,71] p=0,0100	15,80% [4,80%; 26,90%] p=0,0049	2,17 [1,05; 4,51] p=0,0372
Nordamerika	17/31 (54,8%)	21,45 [4,80; NA]	8/26 (30,8%)	NA [17,25; NA]	2,73 [0,92; 8,15] p=0,0706	1,78 [0,92; 3,44] p=0,0857	24,10% [-0,90%; 49,00%] p=0,0585	1,79 [0,77; 4,15] p=0,1760
andere	6/17 (35,3%)	49,28 [21,26; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,73; 13,44] p=0,1187	2,38 [0,79; 7,23] p=0,1254	20,50% [-5,90%; 46,90%] p=0,1280	2,38 [0,67; 8,43] p=0,1800
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1489								
ECOG-PS ≥1	35/92 (38,0%)	NA [41,76; NA]	12/86 (14,0%)	NA [NA; NA]	3,79 [1,80; 7,95] p=0,0003	2,73 [1,52; 4,90] p=0,0008	24,10% [11,80%; 36,40%] p=0,0001	2,76 [1,43; 5,32] p=0,0024
ECOG-PS 0	14/52 (26,9%)	NA [NA; NA]	10/56 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,68; 4,25] p=0,2597	1,51 [0,73; 3,09] p=0,2626	9,10% [-6,60%; 24,70%] p=0,2572	1,32 [0,58; 2,98] p=0,5065
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5835								
weiblich	33/79 (41,8%)	49,91 [33,25; NA]	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,38; 6,47] p=0,0047	2,16 [1,22; 3,82] p=0,0083	22,40% [7,80%; 37,10%] p=0,0027	2,25 [1,16; 4,37] p=0,0161
männlich	16/65 (24,6%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,96; 5,46] p=0,0595	1,97 [0,96; 4,04] p=0,0648	12,10% [-0,60%; 24,90%] p=0,0622	1,68 [0,76; 3,72] p=0,1981

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1878								
>65 - <=85	23/69 (33,3%)	NA [42,22; NA]	14/63 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,81; 3,81] p=0,1573	1,50 [0,85; 2,65] p=0,1632	11,10% [-4,00%; 26,20%] p=0,1502	1,33 [0,68; 2,58] p=0,4023
<=65kg	16/46 (34,8%)	NA [33,25; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	5,47 [1,66; 18,02] p=0,0030	3,91 [1,42; 10,80] p=0,0085	25,90% [9,80%; 42,00%] p=0,0016	4,11 [1,38; 12,32] p=0,0115
>85 kg	10/29 (34,5%)	NA [46,13; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	3,95 [1,08; 14,40] p=0,0320	2,93 [1,03; 8,36] p=0,0444	22,70% [2,30%; 43,10%] p=0,0291	2,57 [0,81; 8,22] p=0,1111
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3568								
Stadium II	21/54 (38,9%)	NA [41,20; NA]	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	5,30 [1,94; 14,53] p=0,0006	3,63 [1,59; 8,30] p=0,0022	28,20% [12,90%; 43,50%] p=0,0003	3,46 [1,39; 8,58] p=0,0075
Stadium I	14/50 (28,0%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,73; 5,17] p=0,1811	1,68 [0,78; 3,64] p=0,1884	11,30% [-5,00%; 27,60%] p=0,1732	1,59 [0,67; 3,81] p=0,2929
Stadium III	14/40 (35,0%)	NA [20,73; NA]	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,73; 5,57] p=0,1740	1,66 [0,79; 3,51] p=0,1821	13,90% [-5,70%; 33,60%] p=0,1644	1,57 [0,66; 3,74] p=0,3106
Hypokaliämie (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,4955								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	38/111 (34,2%)	NA [49,28; NA]	19/113 (16,8%)	NA [NA; NA]	2,58 [1,37; 4,84]; p=0,0028	2,04 [1,25; 3,31]; p=0,0040	17,4% [6,2%; 28,6%]; p=0,0023	1,91 [1,10; 3,32]; p=0,0213
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	11/33 (33,3%)	NA [46,78; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	4,33 [1,07; 17,52]; p=0,0321	3,22 [0,99; 10,44]; p=0,0510	23,0% [3,5%; 42,5%]; p=0,0211	3,14 [0,88; 11,27]; p=0,0790

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dehydration (Gesamt UE)								
Dehydration (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	3/144 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/142 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 1,02] p=0,0429	0,29 [0,08; 1,03] p=0,0567	-5,00% [-9,70%; -0,20%] p=0,0408	0,27 [0,07; 0,97] p=0,0457
Dehydration (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9936								
normal	3/131 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/125 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,09; 1,32] p=0,1057	0,36 [0,10; 1,32] p=0,1224	-4,10% [-9,10%; 0,90%] p=0,1070	0,33 [0,09; 1,24] p=0,1006
beeinträchtigt	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,80% [-27,10%; 3,60%] p=0,1322	NA [NA; NA] p=0,9978
Dehydration (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,6419								
≥70 Jahre	2/109 (1,8%)	NA [NA; NA]	8/107 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,05; 1,12] p=0,0490	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0712	-5,60% [-11,20%; -0,10%] p=0,0477	0,23 [0,05; 1,06] p=0,0597
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,04; 5,61] p=0,5579	0,50 [0,05; 5,26] p=0,5639	-2,90% [-12,30%; 6,60%] p=0,5541	0,48 [0,04; 5,30] p=0,5497
Dehydration (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9997								
Standardrisiko	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	9/109 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,09; 1,24] p=0,0868	0,35 [0,10; 1,24] p=0,1039	-5,40% [-11,50%; 0,70%] p=0,0813	0,32 [0,09; 1,17] p=0,0834
Hochrisiko	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dehydration (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7473								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	2/111 (1,8%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,16]; p=0,0564	0,26 [0,06; 1,17]; p=0,0790	-5,3% [-10,6%; 0,1%]; p=0,0526	0,24 [0,05; 1,11]; p=0,0681
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,04; 4,91]; p=0,4826	0,44 [0,04; 4,60]; p=0,4924	-3,9% [-14,8%; 7,1%]; p=0,4877	0,42 [0,04; 4,62]; p=0,4772
Trockenes Auge (Gesamt UE),								
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	13/142 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,16; 1,17] p=0,0909	0,46 [0,18; 1,16] p=0,1005	-5,00% [-10,70%; 0,80%] p=0,0897	0,37 [0,14; 0,99] p=0,0479
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9997								
normal	6/131 (4,6%)	NA [NA; NA]	13/125 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,15; 1,13] p=0,0764	0,44 [0,17; 1,12] p=0,0859	-5,80% [-12,30%; 0,60%] p=0,0764	0,36 [0,14; 0,95] p=0,0401
beeinträchtigt	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2955								
weiß	4/122 (3,3%)	NA [NA; NA]	9/110 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,11; 1,27] p=0,1057	0,40 [0,13; 1,26] p=0,1189	-4,90% [-10,90%; 1,10%] p=0,1103	0,34 [0,10; 1,10] p=0,0717
andere	2/12 (16,7%)	NA [13,83; NA]	3/21 (14,3%)	NA [50,99; NA]	1,20 [0,17; 8,43] p=0,8566	1,17 [0,23; 6,03] p=0,8541	2,40% [-23,50%; 28,20%] p=0,8568	1,03 [0,17; 6,20] p=0,9749

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3414								
≥70 Jahre	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	11/107 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,10; 1,08] p=0,0566	0,36 [0,12; 1,09] p=0,0696	-6,60% [-13,40%; 0,10%] p=0,0549	0,30 [0,09; 0,94] p=0,0383
<70 Jahre	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,13; 7,53] p=1,0000	1,00 [0,15; 6,71] p=1,0000	0,00% [-10,90%; 10,90%] p=1,0000	0,85 [0,12; 6,07] p=0,8729
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6254								
Standardrisiko	5/105 (4,8%)	NA [NA; NA]	11/109 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,15; 1,33] p=0,1393	0,47 [0,17; 1,31] p=0,1500	-5,30% [-12,30%; 1,60%] p=0,1339	0,40 [0,14; 1,15] p=0,0877
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,05; 14,56] p=0,9071	0,85 [0,06; 12,59] p=0,9059	-0,90% [-15,60%; 13,80%] p=0,9064	0,89 [0,06; 14,17] p=0,9315
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2243								
Nordamerika	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	8/26 (30,8%)	NA [38,90; NA]	0,24 [0,06; 1,03] p=0,0464	0,32 [0,09; 1,07] p=0,0632	-21,10% [-41,70%; -0,50%] p=0,0444	0,24 [0,06; 0,91] p=0,0361
andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,21; 13,10] p=0,6284	1,59 [0,25; 10,24] p=0,6266	4,40% [-13,90%; 22,60%] p=0,6394	1,65 [0,23; 11,78] p=0,6196
Europa	1/96 (1,0%)	NA [NA; NA]	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,96] p=0,2778	0,31 [0,03; 2,92] p=0,3052	-2,30% [-6,60%; 1,90%] p=0,2844	0,23 [0,02; 2,27] p=0,2104
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2402								
ECOG-PS 0	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,21; 3,35] p=0,8172	0,86 [0,24; 3,04] p=0,8166	-1,20% [-11,60%; 9,20%] p=0,8158	0,70 [0,19; 2,65] p=0,6039
ECOG-PS ≥1	2/92 (2,2%)	NA [NA; NA]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,04; 1,05] p=0,0396	0,23 [0,05; 1,07] p=0,0611	-7,10% [-14,00%; -0,30%] p=0,0406	0,20 [0,04; 0,94] p=0,0423

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2485								
männlich	4/65 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/80 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,22; 3,00] p=0,7512	0,82 [0,24; 2,79] p=0,7510	-1,30% [-9,60%; 6,90%] p=0,7480	0,74 [0,21; 2,63] p=0,6404
weiblich	2/79 (2,5%)	NA [NA; NA]	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 1,02] p=0,0354	0,22 [0,05; 1,04] p=0,0564	-8,80% [-17,40%; -0,20%] p=0,0461	0,19 [0,04; 0,94] p=0,0413
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3106								
Stadium I	2/50 (4,0%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,04; 1,04] p=0,0394	0,24 [0,05; 1,07] p=0,0619	-12,70% [-24,50%; -0,80%] p=0,0363	0,18 [0,04; 0,85] p=0,0309
Stadium II	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,85] p=0,4293	0,52 [0,10; 2,71] p=0,4369	-3,40% [-11,90%; 5,00%] p=0,4233	0,49 [0,09; 2,70] p=0,4159
Stadium III	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,17; 22,40] p=0,5891	1,90 [0,18; 20,10] p=0,5938	2,40% [-6,10%; 10,80%] p=0,5831	1,77 [0,16; 19,54] p=0,6408
Trockenes Auge (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,4419								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	4/111 (3,6%)	NA [NA; NA]	11/113 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,11; 1,12]; p=0,0671	0,370 [0,122; 1,128]; p=0,0804	-6,1% [-12,6% ; 0,3%]; p=0,0634	0,31 [0,10; 0,99]; p=0,0472
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,12; 6,61]; p=0,8945	0,88 [0,13; 5,85]; p=0,8937	-0,8% [-13,1% ; 11,5%]; p=0,8940	0,72 [0,10; 5,15]; p=0,7443
Hämatom (Gesamt UE)								
Hämatom (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/144 (7,6%)	NA [NA; NA]	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	10,88 [1,44; 81,97] p=0,0032	10,88 [1,39; 85,21] p=0,0231	6,90% [2,30%; 11,50%] p=0,0031	9,89 [1,27; 76,69] p=0,0283

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hämatom (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9934								
normal	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	1/125 (0,8%)	NA [NA; NA]	10,25 [1,29; 81,28] p=0,0071	9,54 [1,24; 73,45] p=0,0303	6,80% [2,00%; 11,60%] p=0,0053	8,48 [1,08; 66,40] p=0,0417
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-6,80%; 22,20%] p=0,2979	NA [NA; NA] NA
Hämatom (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9925								
≥70 Jahre	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	0/107 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,20% [3,80%; 14,60%] p=0,0009	NA [NA; NA] NA
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,65] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,36] p=1,0000	0,00% [-7,80%; 7,80%] p=1,0000	1,01 [0,06; 16,22] p=0,9918
Hämatom (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,995								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	10/111 (9,0%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	11,09 [1,40; 88,16]; p=0,0050	10,18 [1,33; 78,20]; p=0,0257	8,1% [2,5%; 13,7%]; p=0,0045	9,27 [1,19; 72,53]; p=0,0339
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	3,0% [-2,8%; 8,9%]; p=0,3099	NA
Dysurie (Gesamt UE)								
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	15/144 (10,4%)	NA [NA; NA]	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	4,01 [1,29; 12,41] p=0,0102	3,68 [1,25; 10,78] p=0,0176	7,60% [1,90%; 13,30%] p=0,0089	3,20 [1,06; 9,66] p=0,0394

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9909								
normal	14/131 (10,7%)	NA [NA; NA]	4/125 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,62 [1,16; 11,32] p=0,0194	3,34 [1,13; 9,87] p=0,0292	7,50% [1,40%; 13,60%] p=0,0166	2,93 [0,96; 8,92] p=0,0583
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-6,80%; 22,20%] p=0,2979	NA [NA; NA] NA
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9344								
weiß	11/122 (9,0%)	NA [NA; NA]	3/110 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,96; 13,02] p=0,0450	3,31 [0,95; 11,54] p=0,0609	6,30% [0,40%; 12,20%] p=0,0375	3,03 [0,84; 10,86] p=0,0895
andere	2/12 (16,7%)	NA [40,21; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,32; 49,60] p=0,2598	3,50 [0,35; 34,68] p=0,2843	11,90% [-11,10%; 34,90%] p=0,3097	3,32 [0,30; 36,70] p=0,3280
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3117								
≥70 Jahre	14/109 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/107 (2,8%)	NA [NA; NA]	5,11 [1,42; 18,33] p=0,0063	4,58 [1,35; 15,49] p=0,0143	10,00% [3,00%; 17,10%] p=0,0050	4,14 [1,19; 14,44] p=0,0257
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,65] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,36] p=1,0000	0,00% [-7,80%; 7,80%] p=1,0000	0,94 [0,06; 15,06] p=0,9654
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9903								
Standardrisiko	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,84; 9,10] p=0,0841	2,60 [0,84; 8,02] p=0,0975	5,90% [-0,80%; 12,50%] p=0,0836	2,28 [0,71; 7,28] p=0,1644
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-3,10%; 23,10%] p=0,1360	NA [NA; NA] NA

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Nordamerika	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	4/26 (15,4%)	NA [52,93; NA]	1,60 [0,41; 6,24] p=0,4967	1,47 [0,48; 4,46] p=0,4990	7,20% [-13,00%; 27,40%] p=0,4855	1,26 [0,36; 4,33] p=0,7171
Europa	5/96 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [0,80%; 9,70%] p=0,0216	NA [NA; NA] NA
andere	3/17 (17,6%)	NA [40,21; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563	NA [NA; NA] NA
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3847								
ECOG-PS ≥1	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	2/86 (2,3%)	NA [NA; NA]	5,70 [1,23; 26,53] p=0,0139	5,14 [1,17; 22,53] p=0,0299	9,60% [2,30%; 17,00%] p=0,0103	4,79 [1,06; 21,61] p=0,0417
ECOG-PS 0	4/52 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,39; 12,84] p=0,3525	2,15 [0,41; 11,27] p=0,3635	4,10% [-4,60%; 12,80%] p=0,3544	1,82 [0,33; 10,00] p=0,4925
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8682								
weiblich	8/79 (10,1%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	3,38 [0,69; 16,53] p=0,1144	3,14 [0,69; 14,26] p=0,1385	6,90% [-1,10%; 14,90%] p=0,0899	3,06 [0,65; 14,39] p=0,1579
männlich	7/65 (10,8%)	NA [NA; NA]	2/80 (2,5%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,94; 23,50] p=0,0408	4,31 [0,93; 20,03] p=0,0626	8,30% [0,00%; 16,50%] p=0,0502	3,57 [0,73; 17,34] p=0,1144
Dysurie (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,2476								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	14/111 (12,6%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	5,29 [1,48; 18,97]; p=0,0050	4,75 [1,40; 16,08]; p=0,0122	10,0% [3,1%; 16,8%]; p=0,0044	4,35 [1,25; 15,16]; p=0,0210

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,05; 14,65]; p=0,9265	0,88 [0,06; 13,43]; p=0,9260	-0,4% [-9,3%; 8,4%]; p=0,9262	0,77 [0,05; 12,43]; p=0,8558
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE)								
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	6,31 [1,40; 28,55] p=0,0071	5,91 [1,34; 26,00] p=0,0188	6,90% [2,00%; 11,80%] p=0,0059	4,89 [1,09; 21,91] p=0,0380
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9911								
normal	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	2/125 (1,6%)	NA [NA; NA]	5,08 [1,09; 23,68] p=0,0227	4,77 [1,07; 21,34] p=0,0409	6,00% [1,00%; 11,10%] p=0,0192	3,62 [0,79; 16,55] p=0,0974
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [4,21; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [-4,20%; 35,00%] p=0,1242	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9997								
weiß	11/122 (9,0%)	NA [NA; NA]	2/110 (1,8%)	NA [NA; NA]	5,35 [1,16; 24,71] p=0,0175	4,96 [1,12; 21,88] p=0,0345	7,20% [1,50%; 12,90%] p=0,0127	4,08 [0,90; 18,43] p=0,0677
andere	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9925								
≥70 Jahre	9/109 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/107 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,72 [1,00; 22,41] p=0,0332	4,42 [0,98; 19,97] p=0,0536	6,40% [0,60%; 12,20%] p=0,0300	3,60 [0,78; 16,71] p=0,1016
<70 Jahre	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,60% [-0,70%; 17,80%] p=0,0701	NA [NA; NA] NA

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

	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9936								
Standardrisiko	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	1/109 (0,9%)	NA [NA; NA]	10,13 [1,26; 81,39] p=0,0081	9,34 [1,21; 72,47] p=0,0325	7,70% [2,00%; 13,30%] p=0,0079	7,28 [0,92; 57,51] p=0,0598
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00% [-4,60%; 14,60%] p=0,3049	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3474								
Europa	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	1/89 (1,1%)	NA [NA; NA]	10,23 [1,28; 81,66] p=0,0077	9,27 [1,21; 70,96] p=0,0320	9,30% [2,80%; 15,80%] p=0,0050	7,55 [0,96; 59,05] p=0,0541
Nordamerika	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,05; 14,01] p=0,9000	0,84 [0,06; 12,76] p=0,8992	-0,60% [-10,30%; 9,00%] p=0,8998	0,67 [0,04; 10,85] p=0,7805
andere	1/17 (5,9%)	NA [45,70; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-5,30%; 17,10%] p=0,3026	NA [NA; NA] NA
Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9933								
ASZT- ungeeignet (EMA-Kriterien)	9/111 (8,1%)	NA [NA; NA]	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA]	4,90 [1,03; 23,20]; p=0,0285	4,58 [1,01; 20,73]; p=0,0482	6,3% [0,7%; 12,0%]; p=0,0273	3,82 [0,82; 17,71]; p=0,0870
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	9,1% [-0,7%; 18,9%]; p=0,0693	NA

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

UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der InjektionsstelleAnhang 4-H Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	0/142 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [6,00%; 16,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9996								
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103	NA [NA; NA] NA
≥70 Jahre	15/109 (13,8%)	NA [NA; NA]	0/107 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,80% [7,30%; 20,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	14/122 (11,5%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [5,80%; 17,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA [NA; NA] NA

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Standardrisiko	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	0/109 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [5,30%; 17,50%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-3,10%; 23,10%] p=0,1360	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9979								
normal	16/131 (12,2%)	NA [NA; NA]	0/125 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20% [6,60%; 17,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9972								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	16/111 (14,4%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	14,4% [7,9%; 20,9%] p=<0,0001	NA [NA; NA]
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	0/33 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation ZytopenieAnhang 4-H Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	117/144 (81,3%)	1,12 [0,69; 1,87]	94/142 (66,2%)	5,09 [1,48; 16,89]	2,21 [1,28; 3,80] p=0,0041	1,23 [1,06; 1,41] p=0,0046	15,00% [5,00%; 25,10%] p=0,0034	1,40 [1,06; 1,86] p=0,0191
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7959								
<70 Jahre	28/35 (80,0%)	3,25 [0,72; 12,75]	23/35 (65,7%)	11,76 [1,48; 26,05]	2,09 [0,71; 6,17] p=0,1821	1,22 [0,91; 1,63] p=0,1853	14,30% [-6,30%; 34,90%] p=0,1733	1,32 [0,75; 2,31] p=0,3314
≥70 Jahre	89/109 (81,7%)	0,72 [0,49; 1,35]	71/107 (66,4%)	3,71 [0,95; 16,89]	2,26 [1,20; 4,23] p=0,0105	1,23 [1,05; 1,45] p=0,0119	15,30% [3,80%; 26,80%] p=0,0093	1,46 [1,06; 2,02] p=0,0202
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5415								
weiblich	62/79 (78,5%)	1,18 [0,49; 2,50]	43/62 (69,4%)	4,17 [0,76; 17,81]	1,61 [0,75; 3,45] p=0,2190	1,13 [0,93; 1,39] p=0,2298	9,10% [-5,50%; 23,70%] p=0,2212	1,32 [0,89; 1,96] p=0,1746
männlich	55/65 (84,6%)	1,05 [0,66; 2,79]	51/80 (63,7%)	5,55 [1,15; 18,33]	3,13 [1,39; 7,05] p=0,0050	1,33 [1,09; 1,61] p=0,0044	20,90% [7,20%; 34,60%] p=0,0029	1,56 [1,06; 2,30] p=0,0256

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0448								
weiß	101/122 (82,8%)	0,79 [0,66; 1,87]	69/110 (62,7%)	6,24 [2,10; 18,33]	2,86 [1,55; 5,25] p=0,0006	1,32 [1,12; 1,56] p=0,0010	20,10% [8,80%; 31,30%] p=0,0005	1,66 [1,21; 2,27] p=0,0016
andere	8/12 (66,7%)	2,30 [0,26; NA]	17/21 (81,0%)	0,49 [0,36; 30,16]	0,47 [0,09; 2,38] p=0,3643	0,82 [0,53; 1,29] p=0,3984	-14,30% [-45,80%; 17,20%] p=0,3744	0,70 [0,29; 1,65] p=0,4134
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4835								
Stadium I	40/50 (80,0%)	1,18 [0,53; 5,68]	30/48 (62,5%)	3,71 [0,49; 30,16]	2,40 [0,97; 5,94] p=0,0565	1,28 [0,99; 1,66] p=0,0620	17,50% [-0,10%; 35,10%] p=0,0516	1,35 [0,83; 2,20] p=0,2220
Stadium II	44/54 (81,5%)	1,18 [0,62; 4,37]	35/56 (62,5%)	13,96 [3,02; 31,97]	2,64 [1,10; 6,33] p=0,0277	1,30 [1,03; 1,66] p=0,0299	19,00% [2,60%; 35,40%] p=0,0231	1,77 [1,13; 2,79] p=0,0136
Stadium III	33/40 (82,5%)	0,69 [0,49; 1,22]	29/38 (76,3%)	0,74 [0,49; 6,24]	1,46 [0,48; 4,42] p=0,5018	1,08 [0,86; 1,36] p=0,5020	6,20% [-11,70%; 24,10%] p=0,4990	1,14 [0,68; 1,90] p=0,6253
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4285								
Standardrisiko	83/105 (79,0%)	1,18 [0,62; 2,37]	69/109 (63,3%)	6,24 [1,77; 18,79]	2,19 [1,19; 4,03] p=0,0113	1,25 [1,05; 1,49] p=0,0121	15,70% [3,80%; 27,70%] p=0,0097	1,43 [1,03; 1,99] p=0,0303
Hochrisiko	18/20 (90,0%)	0,72 [0,43; 4,17]	13/17 (76,5%)	14,16 [0,49; 31,97]	2,77 [0,44; 17,46] p=0,2724	1,18 [0,87; 1,59] p=0,2895	13,50% [-10,50%; 37,60%] p=0,2706	2,18 [1,01; 4,69] p=0,0457

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3537								
normal	105/131 (80,2%)	1,18 [0,69; 2,10]	83/125 (66,4%)	4,17 [1,48; 16,59]	2,04 [1,16; 3,60] p=0,0129	1,21 [1,04; 1,40] p=0,0146	13,80% [3,00%; 24,50%] p=0,0120	1,38 [1,03; 1,85] p=0,0321
beeinträchtigt	12/13 (92,3%)	0,49 [0,43; 4,40]	11/17 (64,7%)	6,24 [0,49; NA]	6,54 [0,68; 63,33] p=0,0816	1,43 [0,97; 2,10] p=0,0702	27,60% [0,70%; 54,50%] p=0,0446	2,34 [0,98; 5,61] p=0,0566
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5078								
<=65kg	35/46 (76,1%)	1,18 [0,49; 4,40]	32/45 (71,1%)	3,71 [0,72; 20,07]	1,29 [0,51; 3,29] p=0,5922	1,07 [0,84; 1,37] p=0,5912	5,00% [-13,10%; 23,10%] p=0,5898	1,15 [0,70; 1,87] p=0,5834
>65 - <=85	59/69 (85,5%)	0,72 [0,49; 1,84]	44/63 (69,8%)	3,02 [0,72; 14,16]	2,55 [1,08; 6,02] p=0,0305	1,22 [1,01; 1,48] p=0,0360	15,70% [1,60%; 29,70%] p=0,0289	1,45 [0,97; 2,17] p=0,0698
>85 kg	23/29 (79,3%)	2,37 [0,49; 12,75]	18/34 (52,9%)	17,94 [1,94; NA]	3,41 [1,11; 10,47] p=0,0299	1,50 [1,04; 2,16] p=0,0311	26,40% [4,00%; 48,70%] p=0,0207	1,86 [0,99; 3,52] p=0,0547
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1220								
ECOG-PS 0	39/52 (75,0%)	1,53 [0,62; 6,67]	39/56 (69,6%)	2,10 [0,66; 20,07]	1,31 [0,56; 3,05] p=0,5365	1,08 [0,85; 1,36] p=0,5339	5,40% [-11,50%; 22,20%] p=0,5329	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7458
ECOG-PS ≥1	78/92 (84,8%)	0,72 [0,56; 1,58]	55/86 (64,0%)	6,24 [1,48; 16,89]	3,14 [1,53; 6,45] p=0,0014	1,33 [1,11; 1,59] p=0,0022	20,80% [8,30%; 33,40%] p=0,0011	1,75 [1,22; 2,49] p=0,0021

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0463								
Europa	84/96 (87,5%)	1,12 [0,66; 1,84]	54/89 (60,7%)	11,07 [2,10; 20,07]	4,54 [2,17; 9,50] p<0,0001	1,44 [1,20; 1,73] p<0,0001	26,80% [14,70%; 38,90%] p<0,0001	1,88 [1,32; 2,67] p=0,0004
Nordamerika	22/31 (71,0%)	0,69 [0,49; 24,54]	17/26 (65,4%)	17,94 [0,49; 50,59]	1,29 [0,42; 3,97] p=0,6544	1,08 [0,76; 1,55] p=0,6547	5,60% [-18,70%; 29,90%] p=0,6523	1,17 [0,61; 2,24] p=0,6375
andere	11/17 (64,7%)	2,10 [0,26; NA]	23/27 (85,2%)	0,62 [0,36; 3,94]	0,32 [0,07; 1,37] p=0,1187	0,76 [0,52; 1,12] p=0,1612	-20,50% [-46,90%; 5,90%] p=0,1280	0,69 [0,33; 1,43] p=0,3147
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8813								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	91/111 (82,0%)	0,72 [0,49; 1,18]	77/113 (68,1%)	3,02 [0,95; 14,16]	2,13 [1,14; 3,98] p=0,0170	1,20 [1,03; 1,40] p=0,0181	13,8% [2,7%; 25,0%] p=0,0152	1,44 [1,05; 1,96] p=0,0227
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	26/33 (78,8%)	3,48 [0,72; 14,72]	17/29 (58,6%)	16,59 [1,48; NA]	2,62 [0,86; 7,99] p=0,0882	1,34 [0,94; 1,91] p=0,1010	20,2% [-2,5%; 42,9%] p=0,0818	1,49 [0,80; 2,77] p=0,2052
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	93/144 (64,6%)	2,79 [1,18; 11,66]	77/142 (54,2%)	22,57 [11,07; 38,80]	1,55 [0,96; 2,52] p=0,0746	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0748	10,30% [-0,90%; 21,40%] p=0,0711	1,33 [0,98; 1,81] p=0,0701
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7488								
<70 Jahre	20/35 (57,1%)	30,62 [2,10; NA]	17/35 (48,6%)	32,69 [2,60; NA]	1,41 [0,55; 3,62] p=0,4757	1,18 [0,75; 1,84] p=0,4747	8,60% [-14,70%; 31,90%] p=0,4709	1,16 [0,61; 2,23] p=0,6511

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥70 Jahre	73/109 (67,0%)	1,58 [0,76; 9,33]	60/107 (56,1%)	18,33 [2,79; 34,63]	1,59 [0,91; 2,76] p=0,1005	1,19 [0,96; 1,48] p=0,1027	10,90% [-2,00%; 23,80%] p=0,0977	1,35 [0,96; 1,92] p=0,0883
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2959								
weiblich	46/79 (58,2%)	7,42 [1,18; 56,77]	35/62 (56,5%)	22,57 [2,60; 41,92]	1,07 [0,55; 2,11] p=0,8329	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8328	1,80% [-14,70%; 18,20%] p=0,8324	1,12 [0,71; 1,75] p=0,6233
männlich	47/65 (72,3%)	2,04 [0,76; 10,05]	42/80 (52,5%)	18,79 [3,02; NA]	2,36 [1,18; 4,75] p=0,0152	1,38 [1,06; 1,78] p=0,0147	19,80% [4,40%; 35,20%] p=0,0119	1,56 [1,02; 2,38] p=0,0397
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0206								
weiß	78/122 (63,9%)	3,71 [1,15; 13,60]	52/110 (47,3%)	38,80 [14,39; NA]	1,98 [1,17; 3,35] p=0,0108	1,35 [1,07; 1,72] p=0,0130	16,70% [4,00%; 29,30%] p=0,0097	1,58 [1,11; 2,26] p=0,0120
andere	7/12 (58,3%)	45,50 [0,39; NA]	17/21 (81,0%)	1,38 [0,46; 30,16]	0,33 [0,07; 1,60] p=0,1670	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2179	-22,60% [-55,20%; 9,90%] p=0,1733	0,49 [0,20; 1,22] p=0,1261
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6763								
Stadium I	31/50 (62,0%)	12,16 [1,15; 56,77]	21/48 (43,8%)	NA [4,40; NA]	2,10 [0,94; 4,70] p=0,0718	1,42 [0,96; 2,09] p=0,0777	18,30% [-1,20%; 37,70%] p=0,0658	1,49 [0,85; 2,62] p=0,1606
Stadium II	34/54 (63,0%)	4,17 [1,18; 35,88]	29/56 (51,8%)	31,97 [11,76; NA]	1,58 [0,74; 3,39] p=0,2383	1,22 [0,88; 1,68] p=0,2387	11,20% [-7,20%; 29,50%] p=0,2328	1,41 [0,85; 2,33] p=0,1877

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	28/40 (70,0%)	0,74 [0,49; 9,46]	27/38 (71,1%)	1,87 [0,72; 18,33]	0,95 [0,36; 2,52] p=0,9194	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9188	-1,10% [-21,30%; 19,20%] p=0,9188	1,08 [0,63; 1,86] p=0,7747
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2690								
Standardrisiko	65/105 (61,9%)	3,71 [1,18; 24,90]	58/109 (53,2%)	23,00 [7,36; 40,97]	1,43 [0,83; 2,46] p=0,1995	1,16 [0,92; 1,47] p=0,1997	8,70% [-4,50%; 21,90%] p=0,1965	1,24 [0,87; 1,78] p=0,2355
Hochrisiko	16/20 (80,0%)	0,77 [0,49; 4,37]	11/17 (64,7%)	15,11 [0,72; NA]	2,18 [0,50; 9,58] p=0,3031	1,24 [0,82; 1,87] p=0,3150	15,30% [-13,40%; 44,00%] p=0,2962	2,15 [0,96; 4,81] p=0,0619
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8819								
normal	85/131 (64,9%)	3,71 [1,18; 11,66]	69/125 (55,2%)	18,79 [11,07; 34,63]	1,50 [0,91; 2,48] p=0,1143	1,18 [0,96; 1,44] p=0,1168	9,70% [-2,30%; 21,60%] p=0,1122	1,30 [0,94; 1,79] p=0,1117
beeinträchtigt	8/13 (61,5%)	2,04 [0,49; NA]	8/17 (47,1%)	38,80 [0,49; NA]	1,80 [0,41; 7,81] p=0,4386	1,31 [0,67; 2,54] p=0,4274	14,50% [-21,10%; 50,00%] p=0,4244	1,42 [0,51; 3,96] p=0,5008
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3687								
≤ 65 kg	26/46 (56,5%)	35,88 [1,18; NA]	25/45 (55,6%)	14,39 [2,00; NA]	1,04 [0,45; 2,38] p=0,9264	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9260	1,00% [-19,40%; 21,40%] p=0,9260	1,02 [0,58; 1,77] p=0,9506
>65 - ≤ 85	48/69 (69,6%)	1,18 [0,72; 9,33]	39/63 (61,9%)	13,96 [1,87; 31,97]	1,41 [0,68; 2,90] p=0,3555	1,12 [0,88; 1,44] p=0,3580	7,70% [-8,50%; 23,80%] p=0,3533	1,29 [0,84; 1,99] p=0,2456

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
>85 kg	19/29 (65,5%)	4,37 [0,72; 51,55]	13/34 (38,2%)	NA [18,33; NA]	3,07 [1,09; 8,61] p=0,0322	1,71 [1,04; 2,83] p=0,0356	27,30% [3,50%; 51,10%] p=0,0246	1,94 [0,95; 3,97] p=0,0691
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0272								
ECOG-PS 0	29/52 (55,8%)	13,60 [1,22; NA]	34/56 (60,7%)	14,39 [1,77; 31,97]	0,82 [0,38; 1,75] p=0,6042	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6038	-4,90% [-23,50%; 13,70%] p=0,6022	0,84 [0,51; 1,40] p=0,5059
ECOG-PS ≥ 1	64/92 (69,6%)	1,35 [0,72; 9,46]	43/86 (50,0%)	34,63 [11,53; NA]	2,29 [1,24; 4,22] p=0,0079	1,39 [1,08; 1,79] p=0,0099	19,60% [5,40%; 33,70%] p=0,0067	1,72 [1,16; 2,54] p=0,0070
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0277								
Europa	68/96 (70,8%)	1,87 [1,15; 9,33]	42/89 (47,2%)	38,80 [11,76; NA]	2,72 [1,48; 4,98] p=0,0011	1,50 [1,16; 1,94] p=0,0018	23,60% [9,80%; 37,40%] p=0,0008	1,84 [1,25; 2,73] p=0,0022
Nordamerika	16/31 (51,6%)	10,71 [0,62; NA]	15/26 (57,7%)	18,33 [0,72; NA]	0,78 [0,27; 2,23] p=0,6492	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6451	-6,10% [-32,00%; 19,80%] p=0,6453	0,89 [0,44; 1,82] p=0,7561
andere	9/17 (52,9%)	45,50 [0,69; NA]	20/27 (74,1%)	2,60 [0,49; 23,00]	0,39 [0,11; 1,42] p=0,1546	0,71 [0,43; 1,18] p=0,1885	-21,10% [-50,00%; 7,80%] p=0,1520	0,61 [0,28; 1,36] p=0,2296
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8173								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	74/111 (66,7%)	1,58 [0,76; 9,33]	65/113 (57,5%)	15,11 [2,79; 34,63]	1,48 [0,86; 2,54] p=0,1594	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1603	9,1% [-3,5%; 21,8%] p=0,1565	1,31 [0,93; 1,84] p=0,1233

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	19/33 (57,6%)	30,62 [2,10; NA]	12/29 (41,4%)	NA [11,07; NA]	1,92 [0,70; 5,29] p=0,2068	1,39 [0,83; 2,35] p=0,2157	16,2% [-8,4%; 40,8%] p=0,1971	1,42 [0,68; 2,94] p=0,3475
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,59; 4,78] p=0,3231	1,63 [0,61; 4,37] p=0,3306	2,70% [-2,60%; 8,00%] p=0,3225	1,51 [0,55; 4,18] p=0,4218
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9903								
<70 Jahre	0/35 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,60% [-17,80%; 0,70%] p=0,0701	NA [NA; NA] p=0,9956
≥70 Jahre	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	3/107 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,50 [0,94; 13,10] p=0,0496	3,27 [0,93; 11,56] p=0,0657	6,40% [0,10%; 12,60%] p=0,0460	3,08 [0,85; 11,23] p=0,0875
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5256								
weiblich	6/79 (7,6%)	NA [NA; NA]	4/62 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,32; 4,42] p=0,7936	1,18 [0,35; 3,99] p=0,7933	1,10% [-7,30%; 9,60%] p=0,7910	1,15 [0,33; 4,08] p=0,8284
männlich	4/65 (6,2%)	NA [NA; NA]	2/80 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,45; 14,43] p=0,2736	2,46 [0,47; 13,02] p=0,2891	3,70% [-3,10%; 10,40%] p=0,2901	2,10 [0,38; 11,56] p=0,3944
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8937								
weiß	9/122 (7,4%)	NA [NA; NA]	4/110 (3,6%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,63; 7,06] p=0,2171	2,03 [0,64; 6,40] p=0,2277	3,70% [-2,10%; 9,60%] p=0,2277	1,95 [0,60; 6,33] p=0,2683

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							9,60% p=0,2070	
andere	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,10; 32,00] p=0,6838	1,75 [0,12; 25,51] p=0,6823	3,60% [-14,50%; 21,70%] p=0,6989	1,54 [0,10; 24,83] p=0,7589
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8622								
Stadium I	3/50 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/48 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [-0,60%; 12,60%] p=0,0740	NA [NA; NA] NA
Stadium II	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	1/56 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,19; 24,03] p=0,5388	2,07 [0,19; 22,21] p=0,5465	1,90% [-4,20%; 8,00%] p=0,5388	1,86 [0,17; 20,52] p=0,6136
Stadium III	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,25; 3,56] p=0,9312	0,95 [0,30; 3,02] p=0,9308	-0,70% [-15,50%; 14,20%] p=0,9308	0,88 [0,26; 3,06] p=0,8433
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9927								
Standardrisiko	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,73; 8,25] p=0,1343	2,34 [0,74; 7,35] p=0,1471	4,90% [-1,50%; 11,30%] p=0,1341	2,19 [0,67; 7,13] p=0,1921
Hochrisiko	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,80% [-27,10%; 3,60%] p=0,1322	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9884								
normal	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	3/125 (2,4%)	NA [NA; NA]	3,36 [0,90; 12,51] p=0,0571	3,18 [0,90; 11,29] p=0,0734	5,20% [0,00%;	3,05 [0,84; 11,08] p=0,0907

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							10,50%] p=0,0520	
beeinträchtigt	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/17 (17,6%)	NA [38,80; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-17,60% [-35,80%; 0,50%] p=0,0563	NA [NA; NA] p=0,9973
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9238								
ECOG-PS 0	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,27; 10,31] p=0,5888	1,61 [0,28; 9,29] p=0,5910	2,20% [-5,80%; 10,20%] p=0,5896	1,52 [0,25; 9,17] p=0,6455
ECOG-PS ≥1	7/92 (7,6%)	NA [NA; NA]	4/86 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,48; 5,98] p=0,4142	1,64 [0,50; 5,39] p=0,4187	3,00% [-4,10%; 10,00%] p=0,4084	1,58 [0,46; 5,39] p=0,4680
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9430								
Europa	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,47; 5,92] p=0,4227	1,62 [0,49; 5,36] p=0,4270	2,80% [-4,00%; 9,50%] p=0,4167	1,48 [0,43; 5,06] p=0,5335
Nordamerika	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,68 [0,26; 27,43] p=0,3948	2,52 [0,28; 22,76] p=0,4115	5,80% [-6,90%; 18,60%] p=0,3706	2,44 [0,25; 23,51] p=0,4387
andere	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,70% [-10,80%; 3,40%] p=0,3082	NA [NA; NA] p=0,9976
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9907								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	10/111 (9,0%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,70 [0,82; 8,88] p=0,0916	2,55 [0,82; 7,88] p=0,1050	5,5% [-0,9%; 11,8%] p=0,0900	2,42 [0,76; 7,72] p=0,1364

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	0/33 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-6,9% [-16,1%; 2,3%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie

Anhang 4-H Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	82/144 (56,9%)	21,06 [6,67; 41,36]	57/142 (40,1%)	NA [19,05; NA]	1,98 [1,23; 3,17] p=0,0047	1,42 [1,11; 1,81] p=0,0053	16,80% [5,40%; 28,20%] p=0,0039	1,53 [1,09; 2,16] p=0,0149
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,2499								
<70 Jahre	20/35 (57,1%)	30,62 [4,40; NA]	16/35 (45,7%)	22,57 [9,23; NA]	1,58 [0,62; 4,07] p=0,3423	1,25 [0,79; 1,98] p=0,3429	11,40% [-11,80%; 34,70%] p=0,3356	1,11 [0,57; 2,16] p=0,7640
≥70 Jahre	62/109 (56,9%)	17,84 [3,71; 41,36]	41/107 (38,3%)	NA [22,57; NA]	2,12 [1,23; 3,66] p=0,0064	1,48 [1,11; 1,99] p=0,0077	18,60% [5,50%; 31,70%] p=0,0054	1,77 [1,19; 2,63] p=0,0051
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2009								
weiblich	38/79 (48,1%)	46,98 [5,78; NA]	25/62 (40,3%)	NA [16,59; NA]	1,37 [0,70; 2,69] p=0,3582	1,19 [0,82; 1,74] p=0,3625	7,80% [-8,70%; 24,20%] p=0,3539	1,29 [0,78; 2,16] p=0,3209
männlich	44/65 (67,7%)	11,17 [2,04; 26,74]	32/80 (40,0%)	35,81 [18,33; NA]	3,14 [1,58; 6,24] p=0,0009	1,69 [1,23; 2,32] p=0,0011	27,70% [12,10%; 43,30%] p=0,0005	1,96 [1,23; 3,10] p=0,0043

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1214								
weiß	73/122 (59,8%)	17,18 [5,78; 35,88]	42/110 (38,2%)	NA [18,33; NA]	2,41 [1,42; 4,09] p=0,0010	1,57 [1,19; 2,07] p=0,0016	21,70% [9,10%; 34,20%] p=0,0007	1,82 [1,24; 2,67] p=0,0022
andere	4/12 (33,3%)	NA [0,26; NA]	9/21 (42,9%)	NA [3,02; NA]	0,67 [0,15; 2,93] p=0,5958	0,78 [0,30; 1,99] p=0,6004	-9,50% [-43,60%; 24,50%] p=0,5835	0,75 [0,23; 2,48] p=0,6398
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5322								
Stadium I	28/50 (56,0%)	24,90 [2,79; NA]	16/48 (33,3%)	NA [22,57; NA]	2,54 [1,12; 5,78] p=0,0249	1,68 [1,05; 2,69] p=0,0303	22,70% [3,50%; 41,80%] p=0,0204	2,02 [1,09; 3,74] p=0,0259
Stadium II	30/54 (55,6%)	24,54 [5,78; NA]	21/56 (37,5%)	NA [30,16; NA]	2,08 [0,97; 4,46] p=0,0588	1,48 [0,98; 2,24] p=0,0627	18,10% [-0,30%; 36,40%] p=0,0537	1,56 [0,89; 2,75] p=0,1221
Stadium III	24/40 (60,0%)	10,05 [0,69; NA]	20/38 (52,6%)	17,31 [5,55; 22,57]	1,35 [0,55; 3,31] p=0,5146	1,14 [0,77; 1,69] p=0,5142	7,40% [-14,60%; 29,30%] p=0,5109	1,20 [0,65; 2,18] p=0,5615
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0924								
Standardrisiko	56/105 (53,3%)	26,74 [11,53; NA]	45/109 (41,3%)	35,81 [16,59; NA]	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0782	1,29 [0,97; 1,72] p=0,0799	12,00% [-1,20%; 25,30%] p=0,0755	1,36 [0,92; 2,02] p=0,1254
Hochrisiko	14/20 (70,0%)	2,60 [0,69; 10,05]	6/17 (35,3%)	NA [3,02; NA]	4,28 [1,08; 17,00] p=0,0373	1,98 [0,98; 4,01] p=0,0568	34,70% [4,40%; 65,00%] p=0,0249	3,19 [1,18; 8,60] p=0,0221

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3770								
normal	73/131 (55,7%)	24,54 [5,78; 46,98]	51/125 (40,8%)	NA [18,23; NA]	1,83 [1,11; 3,00] p=0,0171	1,37 [1,05; 1,77] p=0,0190	14,90% [2,80%; 27,00%] p=0,0157	1,50 [1,05; 2,16] p=0,0270
beeinträchtigt	9/13 (69,2%)	11,53 [0,69; 41,07]	6/17 (35,3%)	NA [1,77; NA]	4,13 [0,88; 19,27] p=0,0701	1,96 [0,94; 4,11] p=0,0738	33,90% [0,10%; 67,80%] p=0,0494	2,58 [0,90; 7,35] p=0,0771
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3269								
<=65kg	21/46 (45,7%)	49,71 [4,40; NA]	20/45 (44,4%)	22,57 [13,50; NA]	1,05 [0,46; 2,40] p=0,9083	1,03 [0,65; 1,62] p=0,9079	1,20% [-19,20%; 21,70%] p=0,9078	1,06 [0,57; 1,97] p=0,8510
>65 - <=85	45/69 (65,2%)	10,05 [0,82; 21,26]	26/63 (41,3%)	35,81 [13,96; NA]	2,67 [1,32; 5,40] p=0,0060	1,58 [1,12; 2,22] p=0,0086	23,90% [7,40%; 40,50%] p=0,0046	1,78 [1,09; 2,91] p=0,0204
>85 kg	16/29 (55,2%)	24,90 [0,82; NA]	11/34 (32,4%)	NA [18,33; NA]	2,57 [0,92; 7,18] p=0,0703	1,71 [0,95; 3,06] p=0,0744	22,80% [-1,20%; 46,80%] p=0,0621	1,97 [0,91; 4,27] p=0,0868
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1089								
ECOG-PS 0	29/52 (55,8%)	26,97 [8,12; NA]	26/56 (46,4%)	31,97 [12,91; NA]	1,46 [0,68; 3,11] p=0,3342	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3330	9,30% [-9,40%; 28,10%] p=0,3297	1,12 [0,66; 1,92] p=0,6711
ECOG-PS ≥1	53/92 (57,6%)	17,18 [2,37; 46,98]	31/86 (36,0%)	NA [19,05; NA]	2,41 [1,32; 4,41] p=0,0041	1,60 [1,15; 2,23] p=0,0056	21,60% [7,20%; 35,90%] p=0,0032	1,98 [1,26; 3,09] p=0,0029

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8065								
Europa	59/96 (61,5%)	13,60 [5,68; 35,88]	35/89 (39,3%)	NA [14,39; NA]	2,46 [1,36; 4,45] p=0,0027	1,56 [1,16; 2,12] p=0,0039	22,10% [8,10%; 36,20%] p=0,0020	1,70 [1,11; 2,59] p=0,0143
Nordamerika	15/31 (48,4%)	41,36 [0,72; NA]	9/26 (34,6%)	NA [17,31; NA]	1,77 [0,61; 5,17] p=0,2985	1,40 [0,74; 2,65] p=0,3060	13,80% [-11,60%; 39,10%] p=0,2874	1,55 [0,67; 3,58] p=0,3023
andere	8/17 (47,1%)	NA [0,49; NA]	13/27 (48,1%)	35,81 [13,50; NA]	0,96 [0,28; 3,23] p=0,9445	0,98 [0,52; 1,85] p=0,9440	-1,10% [-31,40%; 29,20%] p=0,9438	1,25 [0,52; 3,05] p=0,6189
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9348								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	62/111 (55,9%)	17,84 [5,68; 46,46]	46/113 (40,7%)	NA [18,33; NA]	1,84 [1,08; 3,13] p=0,0236	1,37 [1,04; 1,81] p=0,0253	15,1% [2,2%; 28,1%] p=0,0217	1,59 [1,08; 2,34] p=0,0179
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	20/33 (60,6%)	30,62 [4,37; NA]	11/29 (37,9%)	NA [11,07; NA]	2,52 [0,90; 7,02] p=0,0772	1,60 [0,93; 2,74] p=0,0894	22,7% [-1,6%; 47,0%] p=0,0672	1,52 [0,72; 3,20] p=0,2726
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/144 (44,4%)	NA [24,90; NA]	46/142 (32,4%)	NA [40,97; NA]	1,68 [1,03; 2,73] p=0,0364	1,37 [1,02; 1,85] p=0,0373	12,00% [0,90%; 23,10%] p=0,0335	1,42 [0,97; 2,08] p=0,0738
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7936								
<70 Jahre	15/35 (42,9%)	NA [10,05; NA]	11/35 (31,4%)	NA [36,07; NA]	1,64 [0,61; 4,35] p=0,3259	1,36 [0,73; 2,54] p=0,3277	11,40% [-11,10%; 33,90%] p=0,3190	1,32 [0,60; 2,90] p=0,4825

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥70 Jahre	49/109 (45,0%)	NA [17,84; NA]	35/107 (32,7%)	NA [35,81; NA]	1,68 [0,97; 2,92] p=0,0656	1,37 [0,98; 1,94] p=0,0685	12,20% [-0,60%; 25,10%] p=0,0627	1,51 [0,97; 2,33] p=0,0657
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1927								
weiblich	29/79 (36,7%)	NA [49,71; NA]	21/62 (33,9%)	NA [36,07; NA]	1,13 [0,56; 2,27] p=0,7275	1,08 [0,69; 1,70] p=0,7275	2,80% [-13,00%; 18,70%] p=0,7259	1,13 [0,64; 1,98] p=0,6799
männlich	35/65 (53,8%)	21,06 [8,12; NA]	25/80 (31,3%)	NA [34,63; NA]	2,57 [1,30; 5,06] p=0,0062	1,72 [1,16; 2,56] p=0,0070	22,60% [6,80%; 38,40%] p=0,0051	1,90 [1,13; 3,19] p=0,0148
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0514								
weiß	57/122 (46,7%)	49,71 [17,18; NA]	31/110 (28,2%)	NA [42,41; NA]	2,23 [1,29; 3,86] p=0,0037	1,66 [1,16; 2,36] p=0,0051	18,50% [6,30%; 30,70%] p=0,0029	1,88 [1,21; 2,91] p=0,0051
andere	3/12 (25,0%)	NA [0,56; NA]	9/21 (42,9%)	36,07 [13,96; NA]	0,44 [0,09; 2,13] p=0,3124	0,58 [0,20; 1,75] p=0,3357	-17,90% [-50,20%; 14,50%] p=0,2797	0,42 [0,11; 1,60] p=0,2012
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3621								
Stadium I	21/50 (42,0%)	NA [21,26; NA]	12/48 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,92; 5,14] p=0,0766	1,68 [0,93; 3,03] p=0,0840	17,00% [-1,40%; 35,40%] p=0,0696	1,85 [0,91; 3,77] p=0,0905
Stadium II	24/54 (44,4%)	NA [11,66; NA]	15/56 (26,8%)	NA [35,81; NA]	2,19 [0,98; 4,86] p=0,0540	1,66 [0,98; 2,81] p=0,0591	17,70% [0,00%; 35,30%] p=0,0494	1,69 [0,88; 3,25] p=0,1128

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	19/40 (47,5%)	59,86 [2,37; NA]	19/38 (50,0%)	23,00 [7,75; 58,71]	0,91 [0,37; 2,20] p=0,8264	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8252	-2,50% [-24,70%; 19,70%] p=0,8252	0,96 [0,50; 1,83] p=0,8947
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0846								
Standardrisiko	42/105 (40,0%)	NA [30,62; NA]	37/109 (33,9%)	NA [36,07; NA]	1,30 [0,74; 2,26] p=0,3600	1,18 [0,83; 1,67] p=0,3599	6,10% [-6,90%; 19,00%] p=0,3582	1,20 [0,77; 1,87] p=0,4296
Hochrisiko	13/20 (65,0%)	4,37 [0,72; NA]	6/17 (35,3%)	42,35 [15,11; NA]	3,40 [0,88; 13,19] p=0,0755	1,84 [0,90; 3,78] p=0,0962	29,70% [-1,20%; 60,60%] p=0,0593	3,01 [1,11; 8,21] p=0,0308
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4154								
normal	58/131 (44,3%)	NA [24,90; NA]	42/125 (33,6%)	NA [36,07; NA]	1,57 [0,95; 2,61] p=0,0807	1,32 [0,96; 1,80] p=0,0835	10,70% [-1,20%; 22,50%] p=0,0780	1,39 [0,93; 2,07] p=0,1071
beeinträchtigt	6/13 (46,2%)	21,26 [0,69; NA]	4/17 (23,5%)	NA [38,80; NA]	2,79 [0,58; 13,30] p=0,2003	1,96 [0,69; 5,54] p=0,2037	22,60% [-11,20%; 56,40%] p=0,1892	2,40 [0,67; 8,57] p=0,1774
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2458								
≤ 65 kg	15/46 (32,6%)	NA [49,71; NA]	16/45 (35,6%)	NA [22,57; NA]	0,88 [0,37; 2,09] p=0,7681	0,92 [0,52; 1,63] p=0,7669	-2,90% [-22,40%; 16,50%] p=0,7667	0,89 [0,44; 1,81] p=0,7440
>65 - ≤ 85	38/69 (55,1%)	21,06 [5,78; NA]	22/63 (34,9%)	58,71 [35,81; NA]	2,28 [1,13; 4,61] p=0,0207	1,58 [1,06; 2,35] p=0,0252	20,20% [3,50%; 36,80%] p=0,0175	1,78 [1,05; 3,03] p=0,0324

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
>85 kg	11/29 (37,9%)	NA [4,37; NA]	8/34 (23,5%)	NA [34,63; NA]	1,99 [0,67; 5,91] p=0,2181	1,61 [0,75; 3,46] p=0,2207	14,40% [-8,30%; 37,10%] p=0,2136	1,78 [0,71; 4,47] p=0,2222
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2956								
ECOG-PS 0	24/52 (46,2%)	59,86 [13,60; NA]	21/56 (37,5%)	NA [30,16; NA]	1,43 [0,66; 3,08] p=0,3643	1,23 [0,79; 1,93] p=0,3634	8,70% [-9,90%; 27,20%] p=0,3607	1,18 [0,65; 2,12] p=0,5921
ECOG-PS ≥ 1	40/92 (43,5%)	NA [17,84; NA]	25/86 (29,1%)	NA [40,97; NA]	1,88 [1,01; 3,50] p=0,0466	1,50 [1,00; 2,24] p=0,0509	14,40% [0,50%; 28,40%] p=0,0430	1,71 [1,03; 2,82] p=0,0373
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2832								
Europa	48/96 (50,0%)	35,88 [13,60; NA]	26/89 (29,2%)	NA [40,97; NA]	2,42 [1,32; 4,45] p=0,0040	1,71 [1,17; 2,50] p=0,0056	20,80% [7,00%; 34,50%] p=0,0031	1,83 [1,13; 2,97] p=0,0134
Nordamerika	11/31 (35,5%)	NA [11,63; NA]	9/26 (34,6%)	NA [15,11; NA]	1,04 [0,35; 3,10] p=0,9459	1,02 [0,50; 2,08] p=0,9455	0,90% [-24,00%; 25,70%] p=0,9454	1,07 [0,44; 2,61] p=0,8780
andere	5/17 (29,4%)	NA [0,69; NA]	11/27 (40,7%)	58,71 [30,16; NA]	0,61 [0,17; 2,21] p=0,4521	0,72 [0,30; 1,72] p=0,4606	-11,30% [-39,80%; 17,20%] p=0,4360	0,87 [0,30; 2,50] p=0,7901
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,5506								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	49/111 (44,1%)	NA [21,06; NA]	39/113 (34,5%)	58,71 [35,81; NA]	1,50 [0,88; 2,57] p=0,1409	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1427	9,6% [-3,1%; 22,4%] p=0,1383	1,39 [0,91; 2,12] p=0,1307

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	15/33 (45,5%)	59,86 [10,05; NA]	7/29 (24,1%)	NA [42,42; NA]	2,62 [0,88; 7,81] p=0,0825	1,88 [0,89; 3,967] p=0,0962	21,3% [-1,7%; 44,4%] p=0,0699	1,90 [0,77; 4,69] p=0,1636

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie

Anhang 4-H Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	52/144 (36,1%)	NA [55,95; NA]	47/142 (33,1%)	NA [50,59; NA]	1,14 [0,70; 1,85] p=0,5997	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6019	2,90% [-8,10%; 14,00%] p=0,6015	1,03 [0,69; 1,53] p=0,8947
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4480								
<70 Jahre	11/35 (31,4%)	NA [55,95; NA]	12/35 (34,3%)	NA [26,25; NA]	0,88 [0,32; 2,38] p=0,8005	0,92 [0,47; 1,79] p=0,7993	-2,90% [-24,90%; 19,10%] p=0,7990	0,74 [0,33; 1,70] p=0,4832
≥70 Jahre	41/109 (37,6%)	NA [52,24; NA]	35/107 (32,7%)	NA [50,59; NA]	1,24 [0,71; 2,17] p=0,4515	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4516	4,90% [-7,80%; 17,60%] p=0,4497	1,11 [0,71; 1,75] p=0,6398
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4466								
weiblich	32/79 (40,5%)	NA [22,31; NA]	28/62 (45,2%)	50,59 [8,41; NA]	0,83 [0,42; 1,62] p=0,5803	0,90 [0,61; 1,31] p=0,5777	-4,70% [-21,10%; 11,80%] p=0,5792	0,86 [0,52; 1,43] p=0,5543
männlich	20/65 (30,8%)	NA [NA; NA]	19/80 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,68; 2,98] p=0,3448	1,30 [0,76; 2,21] p=0,3436	7,00% [-7,60%; 21,60%] p=0,3457	1,16 [0,61; 2,17] p=0,6539

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6545								
weiß	44/122 (36,1%)	NA [NA; NA]	35/110 (31,8%)	NA [50,59; NA]	1,21 [0,70; 2,09] p=0,4964	1,13 [0,79; 1,63] p=0,4969	4,20% [-7,90%; 16,40%] p=0,4943	1,08 [0,69; 1,68] p=0,7452
andere	5/12 (41,7%)	NA [0,56; NA]	7/21 (33,3%)	NA [7,16; NA]	1,43 [0,33; 6,17] p=0,6374	1,25 [0,51; 3,08] p=0,6279	8,30% [-26,10%; 42,80%] p=0,6351	1,43 [0,45; 4,53] p=0,5433
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3856								
Stadium I	23/50 (46,0%)	NA [7,52; NA]	18/48 (37,5%)	NA [20,07; NA]	1,42 [0,63; 3,18] p=0,3962	1,23 [0,76; 1,97] p=0,3971	8,50% [-11,00%; 28,00%] p=0,3918	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5619
Stadium II	16/54 (29,6%)	NA [52,24; NA]	13/56 (23,2%)	NA [50,59; NA]	1,39 [0,59; 3,27] p=0,4473	1,28 [0,68; 2,40] p=0,4472	6,40% [-10,00%; 22,90%] p=0,4446	1,17 [0,56; 2,45] p=0,6684
Stadium III	13/40 (32,5%)	NA [19,02; NA]	16/38 (42,1%)	49,81 [6,24; NA]	0,66 [0,26; 1,67] p=0,3834	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3830	-9,60% [-31,00%; 11,80%] p=0,3786	0,65 [0,31; 1,35] p=0,2454
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1995								
Standardrisiko	37/105 (35,2%)	NA [53,65; NA]	33/109 (30,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,71; 2,22] p=0,4402	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4399	5,00% [-7,60%; 17,50%] p=0,4389	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6857
Hochrisiko	6/20 (30,0%)	NA [19,02; NA]	9/17 (52,9%)	39,79 [1,41; NA]	0,38 [0,10; 1,47] p=0,1624	0,57 [0,25; 1,27] p=0,1670	-22,90% [-54,00%; 8,10%] p=0,1480	0,45 [0,15; 1,30] p=0,1406

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4726								
normal	49/131 (37,4%)	NA [55,95; NA]	41/125 (32,8%)	NA [50,59; NA]	1,22 [0,73; 2,05] p=0,4414	1,14 [0,82; 1,59] p=0,4418	4,60% [-7,10%; 16,30%] p=0,4397	1,06 [0,70; 1,61] p=0,7735
beeinträchtigt	3/13 (23,1%)	NA [5,68; NA]	6/17 (35,3%)	NA [1,41; NA]	0,55 [0,11; 2,81] p=0,4768	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4814	-12,20% [-44,50%; 20,00%] p=0,4579	0,59 [0,15; 2,38] p=0,4620
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1118								
<=65kg	13/46 (28,3%)	NA [55,95; NA]	17/45 (37,8%)	NA [26,05; NA]	0,65 [0,27; 1,56] p=0,3369	0,75 [0,41; 1,35] p=0,3380	-9,50% [-28,80%; 9,70%] p=0,3322	0,69 [0,34; 1,43] p=0,3217
>65 - <=85	27/69 (39,1%)	NA [41,43; NA]	24/63 (38,1%)	NA [26,25; NA]	1,04 [0,52; 2,11] p=0,9033	1,03 [0,67; 1,58] p=0,9029	1,00% [-15,60%; 17,70%] p=0,9029	0,91 [0,52; 1,57] p=0,7286
>85 kg	12/29 (41,4%)	NA [10,35; NA]	6/34 (17,6%)	NA [41,49; NA]	3,29 [1,04; 10,41] p=0,0392	2,35 [1,01; 5,46] p=0,0482	23,70% [1,70%; 45,80%] p=0,0348	2,44 [0,91; 6,51] p=0,0751
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3372								
ECOG-PS 0	19/52 (36,5%)	NA [52,24; NA]	21/56 (37,5%)	NA [39,79; NA]	0,96 [0,44; 2,10] p=0,9180	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9177	-1,00% [-19,20%; 17,30%] p=0,9176	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4822
ECOG-PS ≥1	33/92 (35,9%)	NA [41,43; NA]	26/86 (30,2%)	NA [50,59; NA]	1,29 [0,69; 2,42] p=0,4260	1,19 [0,78; 1,81] p=0,4267	5,60% [-8,20%; 19,40%] p=0,4231	1,19 [0,71; 2,00] p=0,4991

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6285								
Europa	35/96 (36,5%)	NA [53,65; NA]	28/89 (31,5%)	NA [41,49; NA]	1,25 [0,68; 2,30] p=0,4748	1,16 [0,77; 1,74] p=0,4752	5,00% [-8,60%; 18,60%] p=0,4723	1,04 [0,63; 1,71] p=0,8846
Nordamerika	13/31 (41,9%)	NA [10,35; NA]	9/26 (34,6%)	NA [30,16; NA]	1,36 [0,46; 4,01] p=0,5752	1,21 [0,62; 2,37] p=0,5754	7,30% [-17,90%; 32,50%] p=0,5695	1,25 [0,53; 2,93] p=0,6097
andere	4/17 (23,5%)	NA [2,76; NA]	10/27 (37,0%)	NA [2,83; NA]	0,52 [0,13; 2,05] p=0,3545	0,64 [0,24; 1,71] p=0,3682	-13,50% [-40,70%; 13,70%] p=0,3299	0,61 [0,19; 1,94] p=0,4006
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9916								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	41/111 (36,9%)	NA [52,24; NA]	39/113 (34,5%)	NA [49,81; NA]	1,11 [0,64; 1,92] p=0,7057	1,07 [0,75; 1,52] p=0,7051	2,4% [-10,1%; 15,0%] p=0,7050	1,03 [0,67; 1,60] p=0,8840
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	11/33 (33,3%)	NA [22,31; NA]	8/29 (27,6%)	NA [26,05; NA]	1,31 [0,44; 3,90] p=0,6271	1,21 [0,56; 2,59] p=0,6264	5,7% [-17,1%; 28,6%] p=0,6224	1,00 [0,40; 2,49] p=0,9958
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	18/142 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,47; 2,01] p=0,9468	0,98 [0,54; 1,77] p=0,9464	-0,30% [-7,70%; 7,20%] p=0,9464	0,91 [0,47; 1,75] p=0,7683
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,2244								
<70 Jahre	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,10; 1,98] p=0,2875	0,50 [0,14; 1,84] p=0,2976	-8,60% [-24,10%; 7,00%] p=0,2801	0,44 [0,11; 1,78] p=0,2518

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥70 Jahre	15/109 (13,8%)	NA [NA; NA]	12/107 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,56; 2,84] p=0,5724	1,23 [0,60; 2,50] p=0,5725	2,50% [-6,30%; 11,40%] p=0,5709	1,17 [0,55; 2,51] p=0,6815
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2183								
weiblich	9/79 (11,4%)	NA [NA; NA]	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,23; 1,54] p=0,2851	0,64 [0,28; 1,45] p=0,2872	-6,30% [-18,20%; 5,50%] p=0,2920	0,62 [0,26; 1,50] p=0,2919
männlich	9/65 (13,8%)	NA [NA; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,59; 4,78] p=0,3317	1,58 [0,62; 4,02] p=0,3344	5,10% [-5,30%; 15,50%] p=0,3384	1,42 [0,53; 3,82] p=0,4880
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2443								
weiß	14/122 (11,5%)	NA [NA; NA]	13/110 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,43; 2,16] p=0,9353	0,97 [0,48; 1,97] p=0,9352	-0,30% [-8,60%; 7,90%] p=0,9352	0,91 [0,43; 1,94] p=0,8102
andere	4/12 (33,3%)	NA [1,22; NA]	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,54; 16,64] p=0,2048	2,33 [0,62; 8,72] p=0,2078	19,00% [-11,50%; 49,60%] p=0,2222	2,40 [0,54; 10,73] p=0,2528
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8286								
Stadium I	6/50 (12,0%)	NA [NA; NA]	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,28; 3,19] p=0,9401	0,96 [0,33; 2,77] p=0,9398	-0,50% [-13,50%; 12,50%] p=0,9398	0,86 [0,28; 2,67] p=0,7936
Stadium II	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,26; 9,90] p=0,6191	1,56 [0,27; 8,95] p=0,6206	2,00% [-5,80%; 9,80%] p=0,6184	1,57 [0,26; 9,41] p=0,6203
Stadium III	9/40 (22,5%)	NA [NA; NA]	10/38 (26,3%)	NA [41,92; NA]	0,81 [0,29; 2,29] p=0,6966	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6951	-3,80% [-22,90%; 15,30%] p=0,5779	0,77 [0,31; 1,91] p=0,5779

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							15,20%] p=0,6949	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1694								
Standardrisiko	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	13/109 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,51; 2,55] p=0,7572	1,12 [0,55; 2,26] p=0,7568	1,40% [-7,50%; 10,30%] p=0,7568	1,06 [0,50; 2,25] p=0,8862
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/17 (23,5%)	NA [41,92; NA]	0,17 [0,02; 1,71] p=0,1051	0,21 [0,03; 1,72] p=0,1471	-18,50% [-40,80%; 3,80%] p=0,1036	0,20 [0,02; 1,77] p=0,1470
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2796								
normal	17/131 (13,0%)	NA [NA; NA]	14/125 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,56; 2,51] p=0,6637	1,16 [0,60; 2,25] p=0,6636	1,80% [-6,20%; 9,80%] p=0,6625	1,08 [0,53; 2,19] p=0,8354
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [17,18; NA]	4/17 (23,5%)	NA [1,41; NA]	0,27 [0,03; 2,78] p=0,2568	0,33 [0,04; 2,59] p=0,2895	-15,80% [-40,70%; 9,00%] p=0,2112	0,29 [0,03; 2,57] p=0,2638
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6409								
≤ 65 kg	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,31; 4,99] p=0,7530	1,22 [0,35; 4,26] p=0,7522	2,00% [-10,30%; 14,20%] p=0,7513	1,15 [0,31; 4,29] p=0,8339
$>65 - \leq 85$	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,29; 1,81] p=0,4847	0,76 [0,35; 1,64] p=0,4847	-4,60% [-17,30%; 8,20%] p=0,4844	0,71 [0,30; 1,64] p=0,4196
>85 kg	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,29; 11,89] p=0,5170	1,76 [0,32; 9,81] p=0,5198	4,50% [-9,20%; 18,10%] p=0,5206	1,68 [0,28; 10,08] p=0,5687

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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-Aggregation Anämie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4952								
ECOG-PS 0	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,22; 2,51] p=0,6352	0,77 [0,26; 2,27] p=0,6352	-2,90% [-14,70%; 8,90%] p=0,6318	0,68 [0,22; 2,15] p=0,5150
ECOG-PS ≥ 1	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	11/86 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,47; 2,66] p=0,7943	1,10 [0,52; 2,33] p=0,7939	1,30% [-8,70%; 11,40%] p=0,7934	1,08 [0,48; 2,41] p=0,8546
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6835								
Europa	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	9/89 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,35; 2,43] p=0,8661	0,93 [0,39; 2,23] p=0,8657	-0,70% [-9,30%; 7,80%] p=0,8659	0,83 [0,33; 2,11] p=0,7015
Nordamerika	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,21; 3,17] p=0,7612	0,84 [0,27; 2,58] p=0,7592	-3,10% [-23,00%; 16,80%] p=0,7603	0,78 [0,23; 2,72] p=0,7014
andere	4/17 (23,5%)	NA [45,50; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,38; 8,28] p=0,4706	1,59 [0,46; 5,52] p=0,4668	8,70% [-15,50%; 32,90%] p=0,4805	1,59 [0,40; 6,37] p=0,5121
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8070								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	15/111 (13,5%)	NA [NA; NA]	15/113 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,47; 2,20] p=0,9582	1,02 [0,52; 1,98] p=0,9581	0,2% [-8,7%; 9,2%] p=0,9581	0,96 [0,47; 1,97] p=0,9117
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,16; 4,67] p=0,8687	0,88 [0,19; 4,02] p=0,8677	-1,3% [-16,1%; 13,5%] p=0,8681	0,84 [0,17; 4,17] p=0,8316

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation ThrombozytopenieAnhang 4-H Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	70/144 (48,6%)	51,94 [3,25; NA]	51/142 (35,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,05; 2,75] p=0,0295	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0312	12,60% [1,40%; 23,80%] p=0,0278	1,42 [0,98; 2,06] p=0,0633
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,4772								
<70 Jahre	12/35 (34,3%)	NA [27,86; NA]	11/35 (31,4%)	NA [31,31; NA]	1,14 [0,42; 3,09] p=0,8005	1,09 [0,56; 2,13] p=0,7993	2,90% [-19,10%; 24,90%] p=0,7990	1,06 [0,46; 2,42] p=0,8941
≥70 Jahre	58/109 (53,2%)	11,86 [1,58; NA]	40/107 (37,4%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,11; 3,28] p=0,0198	1,42 [1,05; 1,93] p=0,0219	15,80% [2,70%; 28,90%] p=0,0179	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0381
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1708								
weiblich	39/79 (49,4%)	50,50 [1,91; NA]	18/62 (29,0%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,18; 4,82] p=0,0150	1,70 [1,09; 2,66] p=0,0204	20,30% [4,50%; 36,10%] p=0,0116	1,94 [1,10; 3,43] p=0,0228
männlich	31/65 (47,7%)	NA [1,87; NA]	33/80 (41,3%)	NA [3,02; NA]	1,30 [0,67; 2,51] p=0,4388	1,16 [0,80; 1,67] p=0,4358	6,40% [-9,80%; 22,70%] p=0,4369	1,15 [0,69; 1,90] p=0,5880

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0198								
weiß	61/122 (50,0%)	50,50 [1,91; NA]	33/110 (30,0%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,36; 4,01] p=0,0020	1,67 [1,19; 2,33] p=0,0029	20,00% [7,70%; 32,30%] p=0,0015	1,94 [1,26; 3,00] p=0,0027
andere	5/12 (41,7%)	NA [1,22; NA]	12/21 (57,1%)	0,49 [0,36; NA]	0,54 [0,13; 2,25] p=0,3994	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4184	-15,50% [-50,50%; 19,50%] p=0,3863	0,53 [0,18; 1,55] p=0,2442
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6059								
Stadium I	21/50 (42,0%)	NA [1,58; NA]	16/48 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,64; 3,29] p=0,3788	1,26 [0,75; 2,11] p=0,3799	8,70% [-10,40%; 27,80%] p=0,3739	1,29 [0,66; 2,53] p=0,4530
Stadium II	26/54 (48,1%)	50,50 [1,91; NA]	16/56 (28,6%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,06; 5,11] p=0,0355	1,69 [1,02; 2,77] p=0,0400	19,60% [1,80%; 37,40%] p=0,0313	1,88 [1,00; 3,54] p=0,0503
Stadium III	23/40 (57,5%)	4,29 [0,49; NA]	19/38 (50,0%)	16,89 [1,22; NA]	1,35 [0,55; 3,30] p=0,5093	1,15 [0,76; 1,74] p=0,5090	7,50% [-14,60%; 29,60%] p=0,5055	1,18 [0,63; 2,21] p=0,6020
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6442								
Standardrisiko	50/105 (47,6%)	NA [2,99; NA]	37/109 (33,9%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,02; 3,07] p=0,0422	1,40 [1,01; 1,95] p=0,0443	13,70% [0,60%; 26,70%] p=0,0400	1,47 [0,95; 2,26] p=0,0846
Hochrisiko	11/20 (55,0%)	3,14 [0,49; NA]	6/17 (35,3%)	NA [0,49; NA]	2,24 [0,59; 8,46] p=0,2371	1,56 [0,73; 3,32] p=0,2500	19,70% [-11,80%; 51,20%] p=0,2200	1,84 [0,66; 5,12] p=0,2444

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5267								
normal	62/131 (47,3%)	NA [5,32; NA]	44/125 (35,2%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,00; 2,73] p=0,0494	1,34 [1,00; 1,81] p=0,0520	12,10% [0,20%; 24,10%] p=0,0470	1,39 [0,93; 2,06] p=0,1048
beeinträchtigt	8/13 (61,5%)	1,58 [0,46; NA]	7/17 (41,2%)	NA [1,61; NA]	2,29 [0,52; 10,01] p=0,2772	1,50 [0,73; 3,05] p=0,2690	20,40% [-14,90%; 55,70%] p=0,2584	2,00 [0,70; 5,72] p=0,1955
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8780								
<=65kg	20/46 (43,5%)	NA [1,35; NA]	15/45 (33,3%)	NA [31,31; NA]	1,54 [0,66; 3,60] p=0,3226	1,30 [0,77; 2,21] p=0,3244	10,10% [-9,70%; 30,00%] p=0,3170	1,41 [0,71; 2,80] p=0,3197
>65 - <=85	35/69 (50,7%)	27,86 [1,54; NA]	25/63 (39,7%)	NA [3,02; NA]	1,56 [0,78; 3,12] p=0,2049	1,28 [0,87; 1,88] p=0,2091	11,00% [-5,80%; 27,90%] p=0,1999	1,31 [0,78; 2,22] p=0,3102
>85 kg	15/29 (51,7%)	50,50 [1,87; NA]	11/34 (32,4%)	NA [16,89; NA]	2,24 [0,81; 6,23] p=0,1225	1,60 [0,88; 2,91] p=0,1253	19,40% [-4,70%; 43,40%] p=0,1143	1,69 [0,76; 3,79] p=0,2000
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1684								
ECOG-PS 0	22/52 (42,3%)	NA [1,87; NA]	23/56 (41,1%)	NA [2,10; NA]	1,05 [0,49; 2,26] p=0,8969	1,03 [0,66; 1,61] p=0,8964	1,20% [-17,40%; 19,80%] p=0,8964	1,02 [0,56; 1,85] p=0,9453
ECOG-PS ≥1	48/92 (52,2%)	21,88 [1,87; NA]	28/86 (32,6%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,23; 4,15] p=0,0084	1,60 [1,12; 2,30] p=0,0106	19,60% [5,40%; 33,80%] p=0,0069	1,76 [1,09; 2,85] p=0,0197

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1391								
Europa	51/96 (53,1%)	26,74 [1,84; NA]	29/89 (32,6%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,29; 4,26] p=0,0050	1,63 [1,15; 2,32] p=0,0066	20,50% [6,60%; 34,50%] p=0,0039	1,85 [1,16; 2,95] p=0,0098
Nordamerika	13/31 (41,9%)	NA [1,15; NA]	8/26 (30,8%)	NA [1,94; NA]	1,63 [0,54; 4,87] p=0,3882	1,36 [0,67; 2,77] p=0,3927	11,20% [-13,70%; 36,00%] p=0,3781	1,38 [0,56; 3,41] p=0,4834
andere	6/17 (35,3%)	NA [1,22; NA]	14/27 (51,9%)	22,41 [0,49; NA]	0,51 [0,14; 1,77] p=0,2884	0,68 [0,33; 1,43] p=0,3077	-16,60% [-46,10%; 13,00%] p=0,2716	0,63 [0,24; 1,66] p=0,3489
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,6445								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	58/111 (52,3%)	21,49 [1,84; NA]	42/113 (37,2%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,09; 3,15] p=0,0235	1,41 [1,04; 1,90] p=0,0253	15,1% [2,2%; 28,0%] p=0,0216	1,52 [1,01; 2,29] p=0,0435
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	12/33 (36,4%)	NA [27,86; NA]	9/29 (31,0%)	NA [31,31; NA]	1,27 [0,44; 3,66] p=0,6608	1,17 [0,58; 2,37] p=0,6599	5,3% [-18,2%; 28,8%] p=0,6569	1,15 [0,48; 2,77] p=0,7482
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	44/144 (30,6%)	NA [NA; NA]	33/142 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,86; 2,54] p=0,1596	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1595	7,20% [-2,70%; 17,20%] p=0,1550	1,40 [0,88; 2,22] p=0,1514
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,8300								
<70 Jahre	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,34; 4,52] p=0,7444	1,20 [0,40; 3,57] p=0,7431	2,90% [-14,20%; 19,90%] p=0,7424	1,19 [0,36; 3,90] p=0,7794

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥70 Jahre	38/109 (34,9%)	NA [NA; NA]	28/107 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,84; 2,71] p=0,1665	1,33 [0,89; 2,00] p=0,1690	8,70% [-3,50%; 20,90%] p=0,1633	1,42 [0,86; 2,34] p=0,1664
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1853								
weiblich	24/79 (30,4%)	NA [NA; NA]	10/62 (16,1%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,99; 5,20] p=0,0504	1,88 [0,97; 3,64] p=0,0595	14,30% [0,60%; 27,90%] p=0,0409	2,07 [0,98; 4,38] p=0,0579
männlich	20/65 (30,8%)	NA [NA; NA]	23/80 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,54; 2,25] p=0,7919	1,07 [0,65; 1,77] p=0,7910	2,00% [-13,00%; 17,00%] p=0,7916	1,08 [0,59; 1,98] p=0,8073
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0113								
weiß	39/122 (32,0%)	NA [NA; NA]	19/110 (17,3%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,21; 4,20] p=0,0100	1,85 [1,14; 3,00] p=0,0127	14,70% [3,80%; 25,60%] p=0,0081	2,06 [1,18; 3,60] p=0,0108
andere	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/21 (47,6%)	NA [0,49; NA]	0,10 [0,01; 0,92] p=0,0233	0,17 [0,03; 1,21] p=0,0766	-39,30% [-65,80%; - 12,80%] p=0,0036	0,14 [0,02; 1,12] p=0,0635
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9762								
Stadium I	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,58; 4,29] p=0,3703	1,44 [0,65; 3,21] p=0,3729	7,30% [-8,50%; 23,20%] p=0,3646	1,51 [0,61; 3,75] p=0,3732
Stadium II	15/54 (27,8%)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,59; 3,38] p=0,4413	1,30 [0,67; 2,51] p=0,4414	6,30% [-9,70%; 22,40%] p=0,4387	1,34 [0,62; 2,90] p=0,4596

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	17/40 (42,5%)	NA [1,18; NA]	13/38 (34,2%)	NA [4,34; NA]	1,42 [0,57; 3,56] p=0,4549	1,24 [0,70; 2,20] p=0,4552	8,30% [-13,20%; 29,80%] p=0,4498	1,33 [0,64; 2,77] p=0,4496
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4993								
Standardrisiko	32/105 (30,5%)	NA [NA; NA]	21/109 (19,3%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,98; 3,46] p=0,0581	1,58 [0,98; 2,56] p=0,0615	11,20% [-0,30%; 22,70%] p=0,0561	1,67 [0,96; 2,91] p=0,0714
Hochrisiko	7/20 (35,0%)	NA [1,18; NA]	6/17 (35,3%)	NA [1,87; NA]	0,99 [0,26; 3,82] p=0,9853	0,99 [0,41; 2,39] p=0,9851	-0,30% [-31,20%; 30,60%] p=0,9851	1,06 [0,35; 3,22] p=0,9149
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0518								
normal	37/131 (28,2%)	NA [NA; NA]	31/125 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,68; 2,08] p=0,5336	1,14 [0,76; 1,72] p=0,5336	3,40% [-7,40%; 14,20%] p=0,5321	1,16 [0,71; 1,88] p=0,5467
beeinträchtigt	7/13 (53,8%)	17,15 [0,49; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	8,75 [1,40; 54,80] p=0,0143	4,58 [1,13; 18,48] p=0,0327	42,10% [11,00%; 73,20%] p=0,0081	6,20 [1,21; 31,89] p=0,0289
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9604								
≤ 65 kg	11/46 (23,9%)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,46; 3,40] p=0,6540	1,20 [0,55; 2,61] p=0,6531	3,90% [-13,10%; 20,90%] p=0,6516	1,24 [0,51; 3,02] p=0,6332
$>65 - \leq 85$	24/69 (34,8%)	NA [NA; NA]	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,69; 3,04] p=0,3353	1,29 [0,77; 2,17] p=0,3377	7,80% [-7,90%; 23,50%] p=0,3302	1,36 [0,72; 2,57] p=0,3404

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	9/29 (31,0%)	NA [4,17; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,55; 5,45] p=0,3463	1,51 [0,64; 3,54] p=0,3465	10,40% [-11,20%; 32,10%] p=0,3440	1,55 [0,57; 4,20] p=0,3903
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0713								
ECOG-PS 0	12/52 (23,1%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,32; 1,78] p=0,5170	0,81 [0,42; 1,54] p=0,5172	-5,50% [-22,00%; 11,00%] p=0,5131	0,78 [0,37; 1,68] p=0,5318
ECOG-PS ≥ 1	32/92 (34,8%)	NA [NA; NA]	17/86 (19,8%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,09; 4,28] p=0,0254	1,76 [1,06; 2,93] p=0,0297	15,00% [2,10%; 27,90%] p=0,0222	1,92 [1,06; 3,49] p=0,0314
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1403								
Europa	33/96 (34,4%)	NA [NA; NA]	18/89 (20,2%)	NA [NA; NA]	2,07 [1,06; 4,03] p=0,0319	1,70 [1,03; 2,79] p=0,0363	14,20% [1,50%; 26,80%] p=0,0283	1,87 [1,04; 3,35] p=0,0356
Nordamerika	9/31 (29,0%)	NA [NA; NA]	7/26 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,35; 3,55] p=0,8611	1,08 [0,47; 2,50] p=0,8601	2,10% [-21,30%; 25,50%] p=0,8596	1,10 [0,40; 2,97] p=0,8570
andere	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	NA [1,18; NA]	0,32 [0,06; 1,72] p=0,1735	0,40 [0,10; 1,65] p=0,2042	-17,90% [-40,90%; 5,20%] p=0,1287	0,39 [0,08; 1,85] p=0,2355
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9699								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	38/111 (34,2%)	NA [NA; NA]	29/113 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,85; 2,68] p=0,1622	1,33 [0,89; 2,00] p=0,1644	8,6% [-3,4%; 20,5%] p=0,1598	1,42 [0,87; 2,32] p=0,1671

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,35; 5,51] p=0,6419	1,32 [0,41; 4,22] p=0,6414	4,4% [-13,8%; 22,6%] p=0,6362	1,30 [0,36; 4,62] p=0,6880

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation LymphopenieAnhang 4-H Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,71; 2,63] p=0,3504	1,30 [0,75; 2,23] p=0,3504	4,00% [-4,30%; 12,20%] p=0,3471	1,34 [0,73; 2,44] p=0,3402
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,8782								
<70 Jahre	7/35 (20,0%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,43; 5,28] p=0,5289	1,40 [0,49; 3,99] p=0,5290	5,70% [-11,90%; 23,30%] p=0,5247	1,38 [0,44; 4,39] p=0,5823
≥70 Jahre	18/109 (16,5%)	NA [NA; NA]	14/107 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,62; 2,80] p=0,4791	1,26 [0,66; 2,41] p=0,4796	3,40% [-6,00%; 12,90%] p=0,4772	1,30 [0,65; 2,63] p=0,4563
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1226								
weiblich	12/79 (15,2%)	NA [NA; NA]	11/62 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,34; 2,03] p=0,6850	0,86 [0,41; 1,81] p=0,6839	-2,60% [-14,90%; 9,80%] p=0,6860	0,83 [0,36; 1,88] p=0,6531
männlich	13/65 (20,0%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,87; 5,82] p=0,0899	2,00 [0,88; 4,53] p=0,0966	10,00% [-1,70%; 21,70%] p=0,0950	2,16 [0,89; 5,22] p=0,0871

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5522								
weiß	18/122 (14,8%)	NA [NA; NA]	11/110 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,70; 3,46] p=0,2753	1,48 [0,73; 2,98] p=0,2792	4,80% [-3,70%; 13,20%] p=0,2689	1,50 [0,70; 3,17] p=0,2950
andere	5/12 (41,7%)	NA [0,39; NA]	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	3,04 [0,62; 14,77] p=0,1670	2,19 [0,72; 6,62] p=0,1658	22,60% [-9,90%; 55,20%] p=0,1733	2,39 [0,64; 8,92] p=0,1934
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4623								
Stadium I	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,31; 2,27] p=0,7242	0,86 [0,39; 1,94] p=0,7231	-2,80% [-18,50%; 12,80%] p=0,7230	0,87 [0,35; 2,14] p=0,7587
Stadium II	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,64; 6,54] p=0,2256	1,87 [0,67; 5,21] p=0,2337	7,70% [-4,70%; 20,20%] p=0,2225	1,85 [0,62; 5,57] p=0,2723
Stadium III	7/40 (17,5%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,48; 6,74] p=0,3795	1,66 [0,53; 5,23] p=0,3844	7,00% [-8,30%; 22,30%] p=0,3714	1,76 [0,51; 6,01] p=0,3683
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8083								
Standardrisiko	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	16/109 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,67; 2,81] p=0,3942	1,30 [0,71; 2,37] p=0,3950	4,40% [-5,70%; 14,40%] p=0,3932	1,33 [0,69; 2,57] p=0,3949
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,15; 21,51] p=0,6519	1,70 [0,17; 17,16] p=0,6528	4,10% [-13,10%; 21,40%] p=0,6401	1,79 [0,16; 19,77] p=0,6341

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9500								
normal	23/131 (17,6%)	NA [NA; NA]	17/125 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,69; 2,67] p=0,3843	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3856	4,00% [-4,90%; 12,80%] p=0,3815	1,31 [0,70; 2,47] p=0,3947
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [NA; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,17; 11,23] p=0,7763	1,31 [0,21; 8,09] p=0,7729	3,60% [-21,30%; 28,50%] p=0,7756	1,38 [0,19; 9,78] p=0,7492
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8142								
<=65kg	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,24; 2,13] p=0,5512	0,76 [0,31; 1,87] p=0,5509	-4,80% [-20,40%; 10,80%] p=0,5487	0,74 [0,28; 1,99] p=0,5521
>65 - <=85	12/69 (17,4%)	NA [NA; NA]	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,45; 2,80] p=0,8158	1,10 [0,51; 2,36] p=0,8153	1,50% [-11,20%; 14,20%] p=0,8148	1,14 [0,49; 2,65] p=0,7561
>85 kg	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,70% [5,90%; 35,40%] p=0,0059	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3727								
ECOG-PS 0	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	9/56 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,34; 2,68] p=0,9224	0,96 [0,40; 2,29] p=0,9220	-0,70% [-14,40%; 13,00%] p=0,9219	0,97 [0,37; 2,51] p=0,9438
ECOG-PS ≥1	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	10/86 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,74; 4,00] p=0,2042	1,59 [0,77; 3,28] p=0,2097	6,90% [-3,60%; 17,30%] p=0,1980	1,66 [0,76; 3,64] p=0,2030

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3408								
Europa	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	10/89 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,46; 2,76] p=0,7913	1,11 [0,51; 2,45] p=0,7909	1,30% [-8,10%; 10,60%] p=0,7903	1,10 [0,47; 2,55] p=0,8262
Nordamerika	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,68 [0,26; 27,43] p=0,3948	2,52 [0,28; 22,76] p=0,4115	5,80% [-6,90%; 18,60%] p=0,3706	2,65 [0,27; 25,64] p=0,4012
andere	10/17 (58,8%)	2,86 [0,69; NA]	8/27 (29,6%)	NA [18,79; NA]	3,39 [0,95; 12,09] p=0,0580	1,99 [0,98; 4,01] p=0,0563	29,20% [0,10%; 58,20%] p=0,0489	3,04 [1,19; 7,76] p=0,0202
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7171								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	20/111 (18,0%)	NA [NA; NA]	15/113 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,69; 2,97] p=0,3293	1,36 [0,73; 2,51] p=0,3310	4,7% [-4,8%; 14,2%] p=0,3277	1,43 [0,73; 2,79] p=0,2999
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,27; 4,62] p=0,8805	1,10 [0,33; 3,71] p=0,8797	1,4% [-16,2%; 18,9%] p=0,8793	1,03 [0,27; 3,85] p=0,9700
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/144 (11,1%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,54; 2,46] p=0,7249	1,13 [0,57; 2,22] p=0,7239	1,30% [-5,80%; 8,30%] p=0,7236	1,16 [0,56; 2,38] p=0,6898
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,8758								
<70 Jahre	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,32; 5,28] p=0,7230	1,25 [0,37; 4,27] p=0,7218	2,90% [-12,80%; 18,50%] p=0,7208	1,18 [0,31; 4,43] p=0,8073

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥70 Jahre	11/109 (10,1%)	NA [NA; NA]	10/107 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,44; 2,68] p=0,8536	1,08 [0,48; 2,44] p=0,8533	0,70% [-7,20%; 8,60%] p=0,8532	1,10 [0,47; 2,60] p=0,8270
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2759								
weiblich	8/79 (10,1%)	NA [NA; NA]	8/62 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,27; 2,16] p=0,6072	0,79 [0,31; 1,97] p=0,6064	-2,80% [-13,40%; 7,90%] p=0,6101	0,75 [0,28; 2,00] p=0,5656
männlich	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA]	6/80 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,57; 5,27] p=0,3313	1,64 [0,60; 4,49] p=0,3348	4,80% [-5,00%; 14,70%] p=0,3389	1,71 [0,59; 4,94] p=0,3221
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6567								
weiß	11/122 (9,0%)	NA [NA; NA]	8/110 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,27] p=0,6294	1,24 [0,52; 2,97] p=0,6296	1,70% [-5,30%; 8,80%] p=0,6267	1,22 [0,49; 3,04] p=0,6711
andere	3/12 (25,0%)	NA [0,39; NA]	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,33; 11,97] p=0,4497	1,75 [0,42; 7,35] p=0,4445	10,70% [-18,00%; 39,40%] p=0,4645	1,91 [0,39; 9,48] p=0,4278
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3174								
Stadium I	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	7/48 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,14; 1,87] p=0,3045	0,55 [0,17; 1,75] p=0,3115	-6,60% [-19,10%; 5,90%] p=0,3019	0,56 [0,16; 1,90] p=0,3483
Stadium II	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,54; 5,81] p=0,3413	1,66 [0,58; 4,76] p=0,3459	5,90% [-6,20%; 18,00%] p=0,3389	1,64 [0,53; 5,01] p=0,3904
Stadium III	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,34; 11,62] p=0,4356	1,90 [0,37; 9,78] p=0,4425	4,70% [-7,00%;]	1,96 [0,36; 10,68] p=0,4390

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							16,40% p=0,4274	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7146								
Standardrisiko	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	12/109 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,50; 2,63] p=0,7554	1,13 [0,54; 2,35] p=0,7550	1,40% [-7,20%; 10,00%] p=0,7550	1,11 [0,51; 2,45] p=0,7862
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,15; 21,51] p=0,6519	1,70 [0,17; 17,16] p=0,6528	4,10% [-13,10%; 21,40%] p=0,6401	1,79 [0,16; 19,77] p=0,6341
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6403								
normal	15/131 (11,5%)	NA [NA; NA]	12/125 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,55; 2,72] p=0,6306	1,19 [0,58; 2,45] p=0,6306	1,90% [-5,70%; 9,40%] p=0,6292	1,19 [0,56; 2,55] p=0,6547
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,05; 7,75] p=0,7172	0,65 [0,07; 6,45] p=0,7160	-4,10% [-25,20%; 17,00%] p=0,7050	0,65 [0,06; 7,11] p=0,7202
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9919								
≤ 65 kg	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,19; 2,26] p=0,5112	0,70 [0,24; 2,04] p=0,5120	-4,70% [-18,60%; 9,20%] p=0,5086	0,70 [0,22; 2,22] p=0,5492
$>65 - \leq 85$	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,24; 2,40] p=0,6431	0,78 [0,28; 2,20] p=0,6427	-2,40% [-12,60%; 7,80%] p=0,6432	0,79 [0,26; 2,35] p=0,6677
>85 kg	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,20% [3,50%; 31,00%] p=0,0140	NA [NA; NA] NA

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1964								
ECOG-PS 0	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,20; 2,09] p=0,4582	0,67 [0,23; 1,93] p=0,4606	-4,70% [-16,80%; 7,50%] p=0,4521	0,66 [0,22; 2,04] p=0,4740
ECOG-PS ≥ 1	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	6/86 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,64; 5,13] p=0,2600	1,71 [0,66; 4,43] p=0,2665	5,00% [-3,60%; 13,50%] p=0,2531	1,74 [0,64; 4,71] p=0,2764
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7231								
Europa	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,39; 2,85] p=0,9278	1,04 [0,42; 2,58] p=0,9276	0,40% [-7,90%; 8,70%] p=0,9275	1,02 [0,39; 2,65] p=0,9702
Nordamerika	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,15; 20,17] p=0,6636	1,68 [0,16; 17,47] p=0,6653	2,60% [-8,80%; 14,00%] p=0,6535	1,73 [0,16; 19,13] p=0,6531
andere	5/17 (29,4%)	NA [0,69; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,44; 7,63] p=0,4066	1,59 [0,54; 4,68] p=0,4015	10,90% [-15,30%; 37,00%] p=0,4142	1,96 [0,57; 6,79] p=0,2887
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,6306								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	12/111 (10,8%)	NA [NA; NA]	10/113 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,52; 3,02] p=0,6227	1,22 [0,55; 2,71] p=0,6226	2,0% [-5,8%; 9,8%] p=0,6220	1,26 [0,54; 2,91] p=0,5936
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,20; 3,81] p=0,8459	0,88 [0,24; 3,20] p=0,8447	-1,7% [-18,5%; 15,1%] p=0,8452	0,80 [0,20; 3,24] p=0,7551

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

UE von besonderem Interesse - SMQ BlutungenAnhang 4-H Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	50/144 (34,7%)	62,78 [52,40; NA]	44/142 (31,0%)	NA [41,10; NA]	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5118	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5140	3,60% [-7,30%; 14,50%] p=0,5133	0,95 [0,63; 1,42] p=0,7911
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9812								
<70 Jahre	9/35 (25,7%)	NA [52,53; NA]	8/35 (22,9%)	NA [47,64; NA]	1,17 [0,39; 3,49] p=0,7820	1,13 [0,49; 2,58] p=0,7807	2,90% [-17,20%; 22,90%] p=0,7803	0,88 [0,34; 2,30] p=0,7997
≥70 Jahre	41/109 (37,6%)	62,78 [46,95; NA]	36/107 (33,6%)	NA [38,90; NA]	1,19 [0,68; 2,08] p=0,5434	1,12 [0,78; 1,60] p=0,5432	4,00% [-8,80%; 16,70%] p=0,5420	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8321
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6688								
weiblich	26/79 (32,9%)	62,78 [52,40; NA]	21/62 (33,9%)	NA [36,01; NA]	0,96 [0,47; 1,94] p=0,9048	0,97 [0,61; 1,55] p=0,9044	-1,00% [-16,60%; 14,70%] p=0,9046	0,87 [0,49; 1,55] p=0,6384
männlich	24/65 (36,9%)	NA [50,79; NA]	23/80 (28,7%)	NA [38,90; NA]	1,45 [0,72; 2,92] p=0,2974	1,28 [0,80; 2,05] p=0,2957	8,20% [-7,20%; 23,50%] p=0,2971	1,02 [0,57; 1,81] p=0,9543

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8169								
weiß	41/122 (33,6%)	62,78 [52,53; NA]	32/110 (29,1%)	NA [50,73; NA]	1,23 [0,71; 2,15] p=0,4605	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4612	4,50% [-7,40%; 16,40%] p=0,4581	0,98 [0,62; 1,56] p=0,9347
andere	6/12 (50,0%)	44,65 [3,78; NA]	9/21 (42,9%)	39,39 [30,09; NA]	1,33 [0,32; 5,54] p=0,6963	1,17 [0,55; 2,47] p=0,6875	7,10% [-28,20%; 42,50%] p=0,6919	1,09 [0,39; 3,09] p=0,8674
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2453								
Stadium I	18/50 (36,0%)	NA [51,91; NA]	18/48 (37,5%)	NA [31,28; NA]	0,94 [0,41; 2,13] p=0,8782	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8776	-1,50% [-20,60%; 17,60%] p=0,8776	0,83 [0,43; 1,61] p=0,5901
Stadium II	20/54 (37,0%)	62,78 [41,46; NA]	12/56 (21,4%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,93; 5,02] p=0,0729	1,73 [0,94; 3,18] p=0,0789	15,60% [-1,20%; 32,40%] p=0,0682	1,50 [0,73; 3,08] p=0,2684
Stadium III	12/40 (30,0%)	NA [46,95; NA]	14/38 (36,8%)	39,39 [27,24; 50,73]	0,73 [0,29; 1,89] p=0,5244	0,81 [0,43; 1,53] p=0,5230	-6,80% [-27,70%; 14,10%] p=0,5211	0,60 [0,27; 1,31] p=0,1970
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0593								
Standardrisiko	38/105 (36,2%)	NA [50,79; NA]	33/109 (30,3%)	NA [41,10; NA]	1,31 [0,74; 2,31] p=0,3594	1,20 [0,82; 1,75] p=0,3594	5,90% [-6,70%; 18,50%] p=0,3577	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7744
Hochrisiko	4/20 (20,0%)	NA [42,28; NA]	8/17 (47,1%)	39,39 [1,58; NA]	0,28 [0,07; 1,20] p=0,0839	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0972	-27,10% [-56,60%; 2,40%] p=0,0722	0,29 [0,08; 0,99] p=0,0488

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4668								
normal	47/131 (35,9%)	62,78 [51,91; NA]	38/125 (30,4%)	NA [50,73; NA]	1,28 [0,76; 2,16] p=0,3532	1,18 [0,83; 1,68] p=0,3540	5,50% [-6,00%; 17,00%] p=0,3509	1,00 [0,65; 1,54] p=0,9854
beeinträchtigt	3/13 (23,1%)	NA [2,50; NA]	6/17 (35,3%)	30,65 [16,10; NA]	0,55 [0,11; 2,81] p=0,4768	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4814	-12,20% [-44,50%; 20,00%] p=0,4579	0,55 [0,14; 2,23] p=0,4049
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9100								
<=65kg	15/46 (32,6%)	NA [44,65; NA]	14/45 (31,1%)	NA [41,10; NA]	1,07 [0,44; 2,59] p=0,8788	1,05 [0,57; 1,91] p=0,8782	1,50% [-17,60%; 20,60%] p=0,8781	0,88 [0,42; 1,82] p=0,7212
>65 - <=85	24/69 (34,8%)	62,78 [52,40; NA]	20/63 (31,7%)	NA [31,28; NA]	1,15 [0,56; 2,37] p=0,7127	1,10 [0,67; 1,78] p=0,7122	3,00% [-13,00%; 19,10%] p=0,7112	0,94 [0,52; 1,70] p=0,8248
>85 kg	11/29 (37,9%)	NA [11,56; NA]	10/34 (29,4%)	NA [30,65; NA]	1,47 [0,51; 4,20] p=0,4782	1,29 [0,64; 2,59] p=0,4754	8,50% [-14,90%; 31,90%] p=0,4750	1,14 [0,48; 2,71] p=0,7617
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0205								
ECOG-PS 0	19/52 (36,5%)	62,78 [51,22; NA]	25/56 (44,6%)	39,39 [29,01; NA]	0,71 [0,33; 1,54] p=0,3939	0,82 [0,52; 1,30] p=0,3953	-8,10% [-26,60%; 10,40%] p=0,3896	0,55 [0,30; 1,00] p=0,0502
ECOG-PS ≥1	31/92 (33,7%)	NA [46,95; NA]	19/86 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,92; 3,50] p=0,0861	1,52 [0,94; 2,49] p=0,0910	11,60% [-1,40%; 24,60%] p=0,0813	1,49 [0,84; 2,63] p=0,1756

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6499								
Europa	26/96 (27,1%)	62,78 [62,78; NA]	19/89 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,69; 2,70] p=0,3650	1,27 [0,76; 2,13] p=0,3665	5,70% [-6,60%; 18,00%] p=0,3611	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8658
Nordamerika	17/31 (54,8%)	37,55 [11,20; NA]	15/26 (57,7%)	30,09 [9,69; 39,39]	0,89 [0,31; 2,55] p=0,8303	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8284	-2,90% [-28,70%; 23,00%] p=0,8286	0,77 [0,38; 1,56] p=0,4660
andere	7/17 (41,2%)	50,79 [3,78; NA]	10/27 (37,0%)	54,34 [29,01; NA]	1,19 [0,34; 4,12] p=0,7861	1,11 [0,52; 2,36] p=0,7823	4,10% [-25,50%; 33,80%] p=0,7844	1,17 [0,45; 3,09] p=0,7446
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8193								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	41/111 (36,9%)	62,78 [46,95; NA]	38/113 (33,6%)	NA [38,90; NA]	1,16 [0,67; 2,00] p=0,6051	1,10 [0,77; 1,57] p=0,6046	3,3% [-9,2%; 15,8%] p=0,6042	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8159
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	9/33 (27,3%)	NA [52,53; NA]	6/29 (20,7%)	NA [37,49; NA]	1,44 [0,44; 4,68] p=0,5491	1,32 [0,53; 3,26] p=0,5494	6,6% [-14,6%; 27,8%] p=0,5422	1,01 [0,36; 2,86] p=0,9831

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

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre ErkrankungenAnhang 4-H Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	134/144 (93,1%)	2,66 [2,04; 3,12]	120/142 (84,5%)	3,98 [2,56; 5,09]	2,50 [1,13; 5,52] p=0,0208	1,10 [1,01; 1,20] p=0,0221	8,60% [1,40%; 15,80%] p=0,0195	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0208
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7354								
<70 Jahre	33/35 (94,3%)	2,83 [2,00; 3,35]	33/35 (94,3%)	3,35 [2,20; 8,77]	1,00 [0,13; 7,53] p=1,0000	1,00 [0,89; 1,12] p=1,0000	0,00% [-10,90%; 10,90%] p=1,0000	1,49 [0,91; 2,45] p=0,1166
≥70 Jahre	101/109 (92,7%)	2,37 [1,61; 3,68]	87/107 (81,3%)	3,98 [2,23; 5,09]	2,90 [1,22; 6,92] p=0,0132	1,14 [1,03; 1,27] p=0,0148	11,40% [2,50%; 20,20%] p=0,0120	1,30 [0,97; 1,74] p=0,0755
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8489								
weiblich	73/79 (92,4%)	2,37 [1,87; 3,35]	54/62 (87,1%)	2,60 [1,35; 4,76]	1,80 [0,59; 5,50] p=0,2972	1,06 [0,95; 1,19] p=0,3124	5,30% [-4,90%; 15,50%] p=0,3071	1,24 [0,87; 1,77] p=0,2402
männlich	61/65 (93,8%)	2,73 [1,58; 3,98]	66/80 (82,5%)	4,63 [3,12; 6,54]	3,23 [1,01; 10,37] p=0,0400	1,14 [1,01; 1,28] p=0,0332	11,30% [1,20%; 21,50%] p=0,0288	1,34 [0,94; 1,91] p=0,0996

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3464								
weiß	112/122 (91,8%)	2,73 [2,07; 3,42]	92/110 (83,6%)	4,04 [2,60; 5,26]	2,19 [0,96; 4,98] p=0,0571	1,10 [0,99; 1,21] p=0,0630	8,20% [-0,30%; 16,60%] p=0,0583	1,27 [0,97; 1,68] p=0,0865
andere	12/12 (100,0%)	2,97 [0,46; 4,34]	18/21 (85,7%)	2,23 [0,62; 19,61]	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0836	14,30% [-0,70%; 29,30%] p=0,0614	1,73 [0,79; 3,77] p=0,1695
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2369								
Stadium I	48/50 (96,0%)	3,06 [2,10; 4,11]	40/48 (83,3%)	6,01 [3,32; 9,46]	4,80 [0,96; 23,90] p=0,0394	1,15 [1,00; 1,32] p=0,0454	12,70% [0,80%; 24,50%] p=0,0363	1,70 [1,11; 2,60] p=0,0151
Stadium II	50/54 (92,6%)	2,69 [1,31; 3,75]	48/56 (85,7%)	3,25 [2,00; 5,26]	2,08 [0,59; 7,37] p=0,2495	1,08 [0,95; 1,23] p=0,2476	6,90% [-4,60%; 18,40%] p=0,2420	1,32 [0,88; 1,97] p=0,1754
Stadium III	36/40 (90,0%)	2,19 [1,41; 3,06]	32/38 (84,2%)	1,91 [0,72; 4,21]	1,69 [0,44; 6,52] p=0,4475	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4490	5,80% [-9,10%; 20,70%] p=0,4451	0,91 [0,56; 1,48] p=0,7028
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1281								
Standardrisiko	98/105 (93,3%)	2,37 [1,87; 3,35]	91/109 (83,5%)	4,76 [3,09; 5,85]	2,77 [1,10; 6,94] p=0,0253	1,12 [1,01; 1,23] p=0,0256	9,80% [1,40%; 18,30%] p=0,0223	1,40 [1,05; 1,86] p=0,0227
Hochrisiko	18/20 (90,0%)	2,94 [0,99; 4,96]	16/17 (94,1%)	1,41 [0,49; 2,30]	0,56 [0,05; 6,81] p=0,6519	0,96 [0,79; 1,15] p=0,6415	-4,10% [-21,40%; 13,10%] p=0,6401	0,70 [0,35; 1,38] p=0,3023

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3056								
normal	124/131 (94,7%)	2,69 [1,94; 3,12]	106/125 (84,8%)	3,98 [2,56; 5,26]	3,17 [1,28; 7,84] p=0,0092	1,12 [1,03; 1,22] p=0,0109	9,90% [2,50%; 17,20%] p=0,0088	1,39 [1,07; 1,80] p=0,0146
beeinträchtigt	10/13 (76,9%)	2,33 [1,58; 4,14]	14/17 (82,4%)	2,69 [0,72; 7,13]	0,71 [0,12; 4,30] p=0,7172	0,93 [0,65; 1,35] p=0,7180	-5,40% [-34,60%; 23,80%] p=0,7156	1,01 [0,44; 2,34] p=0,9758
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8040								
<=65kg	44/46 (95,7%)	3,68 [2,30; 4,34]	37/45 (82,2%)	4,76 [1,35; 8,41]	4,76 [0,95; 23,80] p=0,0417	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0468	13,40% [0,80%; 26,10%] p=0,0371	1,46 [0,94; 2,28] p=0,0921
>65 - <=85	62/69 (89,9%)	2,33 [1,61; 3,12]	53/63 (84,1%)	3,25 [1,94; 5,26]	1,67 [0,59; 4,70] p=0,3283	1,07 [0,94; 1,22] p=0,3331	5,70% [-5,80%; 17,20%] p=0,3288	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3252
>85 kg	28/29 (96,6%)	1,94 [0,66; 4,04]	30/34 (88,2%)	3,32 [2,56; 5,42]	3,73 [0,39; 35,46] p=0,2273	1,09 [0,95; 1,26] p=0,2096	8,30% [-4,40%; 21,00%] p=0,1995	1,34 [0,79; 2,27] p=0,2740
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7373								
ECOG-PS 0	51/52 (98,1%)	2,51 [1,28; 3,35]	46/56 (82,1%)	3,32 [1,31; 6,54]	11,09 [1,37; 89,99] p=0,0065	1,19 [1,05; 1,36] p=0,0066	15,90% [5,20%; 26,60%] p=0,0035	1,41 [0,93; 2,12] p=0,1025
ECOG-PS ≥1	83/92 (90,2%)	2,73 [1,94; 3,68]	74/86 (86,0%)	4,04 [2,69; 5,26]	1,50 [0,60; 3,75] p=0,3900	1,05 [0,94; 1,17] p=0,3925	4,20% [-5,30%; 13,70%] p=0,3901	1,28 [0,94; 1,76] p=0,1196

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0501								
Europa	90/96 (93,8%)	2,91 [2,27; 3,81]	75/89 (84,3%)	3,12 [2,20; 4,83]	2,80 [1,03; 7,64] p=0,0385	1,11 [1,00; 1,23] p=0,0436	9,50% [0,50%; 18,50%] p=0,0386	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8340
Nordamerika	28/31 (90,3%)	1,45 [1,15; 2,33]	21/26 (80,8%)	3,30 [1,38; 9,00]	2,22 [0,48; 10,36] p=0,3053	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3195	9,60% [-8,80%; 27,90%] p=0,3083	1,75 [0,98; 3,15] p=0,0597
andere	16/17 (94,1%)	2,86 [0,46; 4,11]	24/27 (88,9%)	5,26 [1,15; 19,98]	2,00 [0,19; 20,97] p=0,5614	1,06 [0,89; 1,27] p=0,5305	5,20% [-11,10%; 21,50%] p=0,5295	2,02 [1,04; 3,90] p=0,0378
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7219								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	103/111 (92,8%)	2,33 [1,74; 3,42]	93/113 (82,3%)	3,78 [2,20; 5,09]	2,77 [1,16; 6,59] p=0,0179	1,13 [1,02; 1,25] p=0,0187	10,5% [2,0%; 19,0%] p=0,0158	1,30 [0,98; 1,72] p=0,0712
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	31/33 (93,9%)	2,92 [1,94; 3,61]	27/29 (93,1%)	4,76 [2,20; 11,14]	1,15 [0,15; 8,71] p=0,8945	1,01 [0,89; 1,15] p=0,8941	0,8% [-11,5%; 13,1%] p=0,8940	1,54 [0,91; 2,62] p=0,1099
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	57/144 (39,6%)	NA [52,20; NA]	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,86; 2,24] p=0,1680	1,25 [0,91; 1,72] p=0,1766	7,90% [-3,40%; 19,20%] p=0,1724	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6213

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,0333								
<70 Jahre	10/35 (28,6%)	NA [37,49; NA]	15/35 (42,9%)	NA [8,02; NA]	0,53 [0,20; 1,44] p=0,2156	0,67 [0,35; 1,27] p=0,2205	-14,30% [-36,50%; 7,90%] p=0,2072	0,55 [0,25; 1,22] p=0,1420
≥ 70 Jahre	47/109 (43,1%)	NA [30,13; NA]	30/107 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,10; 3,43] p=0,0210	1,54 [1,06; 2,23] p=0,0235	15,10% [2,50%; 27,70%] p=0,0190	1,43 [0,90; 2,25] p=0,1305
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3844								
weiblich	29/79 (36,7%)	NA [48,20; NA]	22/62 (35,5%)	NA [31,84; NA]	1,05 [0,53; 2,11] p=0,8810	1,03 [0,66; 1,61] p=0,8807	1,20% [-14,70%; 17,20%] p=0,8804	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8303
männlich	28/65 (43,1%)	NA [30,13; NA]	23/80 (28,7%)	NA [48,10; NA]	1,88 [0,94; 3,74] p=0,0734	1,50 [0,96; 2,34] p=0,0742	14,30% [-1,30%; 29,90%] p=0,0718	1,29 [0,74; 2,25] p=0,3706
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2315								
weiß	46/122 (37,7%)	NA [52,63; NA]	35/110 (31,8%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,75; 2,23] p=0,3487	1,19 [0,83; 1,69] p=0,3502	5,90% [-6,30%; 18,10%] p=0,3457	1,06 [0,68; 1,65] p=0,7925
andere	8/12 (66,7%)	22,00 [0,92; NA]	7/21 (33,3%)	NA [22,96; NA]	4,00 [0,89; 18,01] p=0,0685	2,00 [0,97; 4,13] p=0,0610	33,30% [-0,10%; 66,80%] p=0,0507	2,17 [0,78; 6,00] p=0,1371

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0969								
Stadium I	22/50 (44,0%)	NA [22,14; NA]	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,22; 7,29] p=0,0150	2,11 [1,12; 3,98] p=0,0208	23,20% [5,20%; 41,10%] p=0,0113	2,12 [1,00; 4,47] p=0,0494
Stadium II	18/54 (33,3%)	NA [48,20; NA]	19/56 (33,9%)	NA [35,81; NA]	0,97 [0,44; 2,15] p=0,9476	0,98 [0,58; 1,66] p=0,9473	-0,60% [-18,30%; 17,10%] p=0,9473	0,87 [0,46; 1,67] p=0,6816
Stadium III	17/40 (42,5%)	53,39 [22,08; NA]	16/38 (42,1%)	NA [2,99; NA]	1,02 [0,41; 2,50] p=0,9720	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9719	0,40% [-21,50%; 22,30%] p=0,9719	0,78 [0,39; 1,55] p=0,4807
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0155								
Standardrisiko	43/105 (41,0%)	NA [36,96; NA]	34/109 (31,2%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1379	1,31 [0,92; 1,88] p=0,1397	9,80% [-3,10%; 22,60%] p=0,1354	1,22 [0,78; 1,91] p=0,3877
Hochrisiko	6/20 (30,0%)	NA [22,14; NA]	11/17 (64,7%)	7,46 [2,00; NA]	0,23 [0,06; 0,93] p=0,0373	0,46 [0,22; 0,99] p=0,0463	-34,70% [-65,00%; - 4,40%] p=0,0249	0,31 [0,11; 0,83] p=0,0208
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1941								
normal	51/131 (38,9%)	NA [52,63; NA]	41/125 (32,8%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,78; 2,18] p=0,3077	1,19 [0,85; 1,65] p=0,3089	6,10% [-5,60%; 17,90%] p=0,3054	1,03 [0,68; 1,55] p=0,9003

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
beeinträchtigt	6/13 (46,2%)	21,95 [4,17; NA]	4/17 (23,5%)	NA [16,26; NA]	2,79 [0,58; 13,30] p=0,2003	1,96 [0,69; 5,54] p=0,2037	22,60% [-11,20%; 56,40%] p=0,1892	2,30 [0,64; 8,20] p=0,2003
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5646								
≤ 65 kg	17/46 (37,0%)	NA [22,14; NA]	13/45 (28,9%)	NA [36,27; NA]	1,44 [0,60; 3,48] p=0,4156	1,28 [0,71; 2,32] p=0,4163	8,10% [-11,20%; 27,30%] p=0,4110	1,26 [0,61; 2,60] p=0,5289
$>65 - \leq 85$	28/69 (40,6%)	NA [43,86; NA]	23/63 (36,5%)	NA [17,58; NA]	1,19 [0,59; 2,40] p=0,6326	1,11 [0,72; 1,71] p=0,6323	4,10% [-12,50%; 20,70%] p=0,6307	0,89 [0,51; 1,54] p=0,6708
>85 kg	12/29 (41,4%)	NA [20,60; NA]	9/34 (26,5%)	NA [35,81; NA]	1,96 [0,68; 5,67] p=0,2145	1,56 [0,77; 3,17] p=0,2163	14,90% [-8,40%; 38,20%] p=0,2091	1,48 [0,62; 3,52] p=0,3786
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8255								
ECOG-PS 0	21/52 (40,4%)	NA [37,49; NA]	18/56 (32,1%)	NA [35,81; NA]	1,43 [0,65; 3,15] p=0,3752	1,26 [0,76; 2,08] p=0,3746	8,20% [-9,90%; 26,30%] p=0,3720	1,03 [0,55; 1,95] p=0,9159
ECOG-PS ≥ 1	36/92 (39,1%)	NA [30,13; NA]	27/86 (31,4%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,76; 2,61] p=0,2822	1,25 [0,83; 1,86] p=0,2843	7,70% [-6,30%; 21,70%] p=0,2784	1,15 [0,70; 1,90] p=0,5812

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Region, Interaktion: p=0,5141								
Europa	36/96 (37,5%)	NA [48,20; NA]	29/89 (32,6%)	NA [36,27; NA]	1,24 [0,68; 2,28] p=0,4853	1,15 [0,78; 1,71] p=0,4856	4,90% [-8,80%; 18,60%] p=0,4829	0,97 [0,59; 1,59] p=0,9123
Nordamerika	12/31 (38,7%)	NA [20,60; NA]	6/26 (23,1%)	NA [22,96; NA]	2,10 [0,66; 6,74] p=0,2100	1,68 [0,73; 3,85] p=0,2218	15,60% [-8,00%; 39,20%] p=0,1939	1,66 [0,62; 4,43] p=0,3130
andere	9/17 (52,9%)	30,13 [7,72; NA]	10/27 (37,0%)	NA [5,91; NA]	1,91 [0,56; 6,55] p=0,3053	1,43 [0,73; 2,78] p=0,2926	15,90% [-14,00%; 45,80%] p=0,2974	1,43 [0,58; 3,53] p=0,4340
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,1211								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	48/111 (43,2%)	NA [30,13; NA]	34/113 (30,1%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,02; 3,07] p=0,0415	1,44 [1,01; 2,05] p=0,0439	13,2% [0,6%; 25,7%] p=0,0393	1,31 [0,84; 2,03] p=0,2295
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	9/33 (27,3%)	NA [37,49; NA]	11/29 (37,9%)	NA [20,04; NA]	0,61 [0,21; 1,79] p=0,3743	0,72 [0,35; 1,49] p=0,3732	-10,7% [-34,0%; 12,6%] p=0,3699	0,61 [0,25; 1,47] p=0,2688
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	55/144 (38,2%)	NA [51,25; NA]	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,81; 2,11] p=0,2531	1,20 [0,87; 1,67] p=0,2670	6,50% [-4,90%; 17,80%] p=0,2637	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7308

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,0058								
<70 Jahre	8/35 (22,9%)	NA [NA; NA]	16/35 (45,7%)	51,22 [19,98; NA]	0,35 [0,13; 0,99] p=0,0455	0,50 [0,25; 1,01] p=0,0549	-22,90% [-44,40%; -1,30%] p=0,0379	0,40 [0,17; 0,93] p=0,0332
≥70 Jahre	47/109 (43,1%)	55,10 [32,79; NA]	29/107 (27,1%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,15; 3,61] p=0,0139	1,59 [1,09; 2,32] p=0,0161	16,00% [3,50%; 28,60%] p=0,0123	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0866
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6315								
weiblich	28/79 (35,4%)	NA [36,96; NA]	21/62 (33,9%)	NA [51,22; NA]	1,07 [0,53; 2,16] p=0,8463	1,05 [0,66; 1,65] p=0,8460	1,60% [-14,20%; 17,40%] p=0,8455	0,98 [0,56; 1,73] p=0,9535
männlich	27/65 (41,5%)	NA [30,13; NA]	24/80 (30,0%)	NA [36,40; NA]	1,66 [0,83; 3,30] p=0,1493	1,39 [0,89; 2,15] p=0,1489	11,50% [-4,10%; 27,20%] p=0,1480	1,17 [0,68; 2,04] p=0,5706
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1520								
weiß	44/122 (36,1%)	NA [53,39; NA]	36/110 (32,7%)	NA [51,22; NA]	1,16 [0,67; 2,00] p=0,5940	1,10 [0,77; 1,57] p=0,5941	3,30% [-8,90%; 15,60%] p=0,5925	0,98 [0,63; 1,52] p=0,9295
andere	8/12 (66,7%)	22,00 [0,92; NA]	7/21 (33,3%)	NA [28,25; NA]	4,00 [0,89; 18,01] p=0,0685	2,00 [0,97; 4,13] p=0,0610	33,30% [-0,10%; 66,80%] p=0,0507	2,25 [0,81; 6,26] p=0,1190
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0615								
Stadium I	21/50 (42,0%)	NA [22,14; NA]	10/48 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,75 [1,13; 6,73] p=0,0250	2,02 [1,06; 3,83] p=0,0319	21,20% [3,30%;	2,09 [0,98; 4,44] p=0,0550

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							39,00%] p=0,0202	
Stadium II	19/54 (35,2%)	NA [41,10; NA]	18/56 (32,1%)	NA [48,10; NA]	1,15 [0,52; 2,53] p=0,7368	1,09 [0,65; 1,85] p=0,7358	3,00% [-14,60%; 20,70%] p=0,7356	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9251
Stadium III	15/40 (37,5%)	NA [30,03; NA]	17/38 (44,7%)	19,98 [2,99; NA]	0,74 [0,30; 1,83] p=0,5187	0,84 [0,49; 1,43] p=0,5170	-7,20% [-29,00%; 14,60%] p=0,5152	0,61 [0,30; 1,23] p=0,1696
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0042								
Standardrisiko	44/105 (41,9%)	NA [36,96; NA]	35/109 (32,1%)	NA [51,22; NA]	1,52 [0,87; 2,67] p=0,1387	1,30 [0,92; 1,86] p=0,1403	9,80% [-3,10%; 22,70%] p=0,1361	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3670
Hochrisiko	3/20 (15,0%)	NA [32,26; NA]	10/17 (58,8%)	7,46 [2,00; NA]	0,12 [0,03; 0,59] p=0,0061	0,26 [0,08; 0,78] p=0,0164	-43,80% [-72,00%; - 15,70%] p=0,0023	0,17 [0,05; 0,63] p=0,0080
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3287								
normal	49/131 (37,4%)	NA [53,39; NA]	40/125 (32,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,76; 2,13] p=0,3650	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3658	5,40% [-6,20%; 17,00%] p=0,3629	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9230
beeinträchtigt	6/13 (46,2%)	21,95 [4,17; NA]	5/17 (29,4%)	NA [3,48; NA]	2,06 [0,46; 9,30] p=0,3539	1,57 [0,61; 4,03] p=0,3484	16,70% [-17,90%; 51,40%] p=0,3442	1,71 [0,52; 5,66] p=0,3770

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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, Interaktion: p=0,3699								
<=65kg	17/46 (37,0%)	NA [22,27; NA]	12/45 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,66; 3,93] p=0,2949	1,39 [0,75; 2,56] p=0,2977	10,30% [-8,70%; 29,30%] p=0,2888	1,38 [0,66; 2,89] p=0,3955
>65 - <=85	26/69 (37,7%)	NA [41,10; NA]	24/63 (38,1%)	NA [28,25; NA]	0,98 [0,49; 1,99] p=0,9611	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9609	-0,40% [-17,00%; 16,20%] p=0,9609	0,79 [0,45; 1,38] p=0,4043
>85 kg	12/29 (41,4%)	NA [20,60; NA]	9/34 (26,5%)	NA [35,81; NA]	1,96 [0,68; 5,67] p=0,2145	1,56 [0,77; 3,17] p=0,2163	14,90% [-8,40%; 38,20%] p=0,2091	1,47 [0,62; 3,51] p=0,3831
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8457								
ECOG-PS 0	19/52 (36,5%)	NA [53,39; NA]	17/56 (30,4%)	NA [36,40; NA]	1,32 [0,59; 2,94] p=0,4979	1,20 [0,70; 2,05] p=0,4967	6,20% [-11,60%; 24,00%] p=0,4957	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9633
ECOG-PS ≥1	36/92 (39,1%)	NA [32,79; NA]	28/86 (32,6%)	NA [51,22; NA]	1,33 [0,72; 2,46] p=0,3625	1,20 [0,81; 1,79] p=0,3638	6,60% [-7,50%; 20,60%] p=0,3594	1,10 [0,67; 1,81] p=0,7009
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4689								
Europa	35/96 (36,5%)	NA [51,25; NA]	29/89 (32,6%)	NA [36,40; NA]	1,19 [0,65; 2,18] p=0,5810	1,12 [0,75; 1,67] p=0,5809	3,90% [-9,80%; 17,60%] p=0,5792	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8361
Nordamerika	11/31 (35,5%)	NA [41,10; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,68; 7,84] p=0,1776	1,84 [0,74; 4,63] p=0,1917	16,30% [-6,40%; 38,90%] p=0,1597	1,74 [0,60; 5,02] p=0,3072

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	9/17 (52,9%)	30,13 [7,72; NA]	11/27 (40,7%)	NA [19,98; NA]	1,64 [0,48; 5,56] p=0,4340	1,30 [0,69; 2,46] p=0,4214	12,20% [-17,90%; 42,30%] p=0,4270	1,43 [0,59; 3,45] p=0,4294
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,0494								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	48/111 (43,2%)	NA [32,79; NA]	34/113 (30,1%)	NA [NA; NA]	1,77 [1,02; 3,07] p=0,0415	1,44 [1,01; 2,05] p=0,0439	13,2% [0,6%; 25,7%] p=0,0393	1,32 [0,85; 2,06] p=0,2108
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	7/33 (21,2%)	NA [NA; NA]	11/29 (37,9%)	NA [23,43; NA]	0,44 [0,14; 1,35] p=0,1512	0,56 [0,25; 1,25] p=0,1574	-16,7% [-39,2%; 5,8%] p=0,1453	0,47 [0,18; 1,21] p=0,1170
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/144 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,54; 3,31] p=0,5279	1,31 [0,57; 2,99] p=0,5265	1,90% [-4,00%; 7,90%] p=0,5241	1,04 [0,44; 2,47] p=0,9325
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,6743								
<70 Jahre	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,83] p=0,5579	2,00 [0,19; 21,06] p=0,5639	2,90% [-6,60%; 12,30%] p=0,5541	1,38 [0,13; 15,22] p=0,7926
≥70 Jahre	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	8/107 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,47; 3,30] p=0,6525	1,23 [0,50; 2,99] p=0,6525	1,70% [-5,70%; 9,10%] p=0,6513	0,98 [0,38; 2,49] p=0,9629

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0824								
weiblich	4/79 (5,1%)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,13; 1,85] p=0,2911	0,52 [0,15; 1,77] p=0,2983	-4,60% [-13,40%; 4,20%] p=0,3044	0,46 [0,13; 1,64] p=0,2333
männlich	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA]	3/80 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,60 [0,92; 14,18] p=0,0538	3,28 [0,91; 11,87] p=0,0701	8,60% [-0,40%; 17,60%] p=0,0626	2,19 [0,58; 8,33] p=0,2486
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9876								
weiß	8/122 (6,6%)	NA [NA; NA]	9/110 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,29; 2,12] p=0,6361	0,80 [0,32; 2,00] p=0,6361	-1,60% [-8,40%; 5,10%] p=0,6370	0,62 [0,24; 1,62] p=0,3288
andere	3/12 (25,0%)	NA [21,16; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8214								
Standardrisiko	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	7/109 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,56; 4,19] p=0,4027	1,48 [0,59; 3,75] p=0,4052	3,10% [-4,20%; 10,40%] p=0,4024	1,17 [0,44; 3,07] p=0,7549
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	NA [40,12; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,05; 14,56] p=0,9071	0,85 [0,06; 12,59] p=0,9059	-0,90% [-15,60%; 13,80%] p=0,9064	0,70 [0,04; 11,34] p=0,8038

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9895								
normal	11/131 (8,4%)	NA [NA; NA]	9/125 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,47; 2,96] p=0,7218	1,17 [0,50; 2,72] p=0,7217	1,20% [-5,40%; 7,80%] p=0,7208	0,89 [0,37; 2,15] p=0,7909
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [22,18; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-6,80%; 22,20%] p=0,2979	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9983								
≤65kg	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,23; 4,17] p=0,9742	0,98 [0,26; 3,67] p=0,9740	-0,20% [-11,80%; 11,40%] p=0,9740	0,85 [0,21; 3,40] p=0,8148
>65 - ≤85	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,32; 3,81] p=0,8752	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8748	0,80% [-8,70%; 10,20%] p=0,8745	0,84 [0,26; 2,77] p=0,7770
>85 kg	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4594								
ECOG-PS 0	3/52 (5,8%)	NA [NA; NA]	1/56 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,37 [0,34; 33,44] p=0,2756	3,23 [0,35; 30,09] p=0,3030	4,00% [-3,20%; 11,20%] p=0,2798	2,22 [0,23; 21,76] p=0,4923

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS $\geq$ 1	9/92 (9,8%)	NA [NA; NA]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,39; 2,88] p=0,9135	1,05 [0,42; 2,60] p=0,9133	0,50% [-8,20%; 9,10%] p=0,9132	0,88 [0,34; 2,29] p=0,7980
UE, die zum Therapieabbruch führen ($\geq$1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2183								
Europa	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,31; 2,74] p=0,8832	0,93 [0,34; 2,54] p=0,8829	-0,60% [-8,20%; 7,10%] p=0,8830	0,68 [0,24; 1,94] p=0,4674
Nordamerika	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	5/17 (29,4%)	NA [31,15; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	5,21 [0,88; 30,84] p=0,0547	3,97 [0,86; 18,22] p=0,0760	22,00% [-1,80%; 45,80%] p=0,0700	3,77 [0,73; 19,51] p=0,1137
UE, die zum Therapieabbruch führen ($\geq$1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,7965								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	10/111 (9,0%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,49; 3,43] p=0,5962	1,27 [0,52; 3,11] p=0,5964	1,9% [-5,2%; 9,1%] p=0,5955	1,03 [0,41; 2,62] p=0,9511
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,801 [0,16 ;21,02] p=0,6352	1,76 [0,17;18,39] p=0,6378	2,6% [-7,9%; 13,1%] p=0,6260	1,21 [0,11;13,32] p=0,8779

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion

Anhang 4-H Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	82/144 (56,9%)	35,91 [33,15; 39,26]	51/142 (35,9%)	47,97 [36,37; NA]	2,37 [1,47; 3,83] p=0,0003	1,59 [1,22; 2,06] p=0,0005	21,10% [9,80%; 32,40%] p=0,0002	1,49 [1,05; 2,11] p=0,0270
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3318								
<70 Jahre	21/35 (60,0%)	34,17 [26,61; 39,26]	18/35 (51,4%)	35,81 [23,20; 53,78]	1,42 [0,55; 3,65] p=0,4736	1,17 [0,77; 1,78] p=0,4725	8,60% [-14,60%; 31,80%] p=0,4687	1,10 [0,59; 2,08] p=0,7569
≥70 Jahre	61/109 (56,0%)	36,93 [33,12; 41,10]	33/107 (30,8%)	50,76 [39,36; NA]	2,85 [1,63; 4,98] p=0,0002	1,81 [1,31; 2,52] p=0,0004	25,10% [12,30%; 37,90%] p=0,0001	1,67 [1,09; 2,55] p=0,0184
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2721								
weiblich	42/79 (53,2%)	36,93 [29,93; 43,86]	21/62 (33,9%)	NA [35,98; NA]	2,22 [1,11; 4,41] p=0,0227	1,57 [1,05; 2,35] p=0,0290	19,30% [3,20%; 35,40%] p=0,0190	1,81 [1,07; 3,06] p=0,0272
männlich	40/65 (61,5%)	35,22 [27,11; 41,10]	30/80 (37,5%)	38,67 [29,77; NA]	2,67 [1,36; 5,23] p=0,0041	1,64 [1,17; 2,31] p=0,0045	24,00% [8,20%; 39,90%] p=0,0030	1,21 [0,75; 1,95] p=0,4339

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0652								
weiß	69/122 (56,6%)	36,93 [34,20; 41,10]	39/110 (35,5%)	43,96 [35,81; NA]	2,37 [1,40; 4,03] p=0,0013	1,59 [1,19; 2,15] p=0,0020	21,10% [8,60%; 33,60%] p=0,0010	1,35 [0,91; 2,00] p=0,1354
andere	9/12 (75,0%)	21,16 [3,68; 37,85]	8/21 (38,1%)	48,10 [29,77; NA]	4,88 [1,01; 23,57] p=0,0445	1,97 [1,04; 3,72] p=0,0367	36,90% [4,80%; 69,00%] p=0,0243	3,19 [1,20; 8,49] p=0,0199
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8130								
Stadium I	34/50 (68,0%)	34,17 [21,16; 38,97]	21/48 (43,8%)	45,50 [31,54; NA]	2,73 [1,20; 6,23] p=0,0161	1,55 [1,07; 2,26] p=0,0204	24,30% [5,20%; 43,30%] p=0,0127	1,66 [0,96; 2,86] p=0,0688
Stadium II	30/54 (55,6%)	38,60 [32,72; 51,52]	20/56 (35,7%)	43,96 [31,51; NA]	2,25 [1,05; 4,84] p=0,0375	1,56 [1,02; 2,38] p=0,0415	19,80% [1,60%; 38,10%] p=0,0331	1,29 [0,73; 2,27] p=0,3817
Stadium III	18/40 (45,0%)	37,03 [24,87; 52,63]	10/38 (26,3%)	NA [25,17; NA]	2,29 [0,88; 5,95] p=0,0876	1,71 [0,91; 3,22] p=0,0966	18,70% [-2,10%; 39,50%] p=0,0787	1,46 [0,67; 3,18] p=0,3368
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9105								
Standardrisiko	62/105 (59,0%)	37,03 [33,12; 40,02]	40/109 (36,7%)	47,97 [35,98; NA]	2,49 [1,43; 4,31] p=0,0011	1,61 [1,20; 2,16] p=0,0015	22,40% [9,30%; 35,40%] p=0,0008	1,46 [0,98; 2,17] p=0,0619
Hochrisiko	9/20 (45,0%)	34,20 [10,25; NA]	7/17 (41,2%)	31,51 [10,84; NA]	1,17 [0,32; 4,32] p=0,8175	1,09 [0,52; 2,31] p=0,8157	3,80% [-28,20%; 35,80%] p=0,8147	1,32 [0,49; 3,57] p=0,5814

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5591								
normal	77/131 (58,8%)	36,11 [33,15; 39,56]	45/125 (36,0%)	48,10 [37,88; NA]	2,54 [1,53; 4,20] p=0,0003	1,63 [1,24; 2,15] p=0,0005	22,80% [10,90%; 34,70%] p=0,0002	1,52 [1,05; 2,20] p=0,0251
beeinträchtigt	5/13 (38,5%)	35,91 [17,51; NA]	6/17 (35,3%)	30,29 [17,25; NA]	1,15 [0,26; 5,12] p=0,8608	1,09 [0,42; 2,79] p=0,8581	3,20% [-31,70%; 38,00%] p=0,8587	1,01 [0,31; 3,34] p=0,9867
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9275								
<=65kg	24/46 (52,2%)	36,11 [22,27; NA]	15/45 (33,3%)	NA [31,54; NA]	2,18 [0,94; 5,09] p=0,0710	1,56 [0,95; 2,57] p=0,0774	18,80% [-1,10%; 38,80%] p=0,0642	1,50 [0,78; 2,86] p=0,2232
>65 - <=85	38/69 (55,1%)	35,22 [26,97; 41,10]	24/63 (38,1%)	45,50 [29,77; NA]	1,99 [0,99; 3,99] p=0,0518	1,45 [0,99; 2,11] p=0,0574	17,00% [0,20%; 33,80%] p=0,0474	1,36 [0,82; 2,28] p=0,2342
>85 kg	20/29 (69,0%)	35,55 [26,61; 51,52]	12/34 (35,3%)	39,36 [31,51; NA]	4,07 [1,42; 11,70] p=0,0082	1,95 [1,17; 3,27] p=0,0110	33,70% [10,40%; 56,90%] p=0,0046	1,50 [0,73; 3,06] p=0,2709
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2069								
ECOG-PS 0	32/52 (61,5%)	37,85 [21,95; 52,07]	24/56 (42,9%)	42,28 [25,89; NA]	2,13 [0,99; 4,61] p=0,0533	1,44 [0,99; 2,08] p=0,0560	18,70% [0,20%; 37,20%] p=0,0480	1,18 [0,69; 2,01] p=0,5451
ECOG-PS ≥1	50/92 (54,3%)	35,52 [33,15; 39,26]	27/86 (31,4%)	53,78 [35,98; NA]	2,60 [1,41; 4,80] p=0,0021	1,73 [1,20; 2,49] p=0,0032	23,00% [8,80%; 37,10%] p=0,0015	1,79 [1,12; 2,86] p=0,0156

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0753								
Europa	50/96 (52,1%)	36,93 [33,31; 43,86]	31/89 (34,8%)	42,28 [32,36; NA]	2,03 [1,13; 3,68] p=0,0184	1,50 [1,06; 2,11] p=0,0215	17,30% [3,20%; 31,30%] p=0,0162	1,16 [0,74; 1,82] p=0,5170
Nordamerika	20/31 (64,5%)	39,26 [27,11; 44,39]	10/26 (38,5%)	47,97 [31,51; NA]	2,91 [0,99; 8,56] p=0,0518	1,68 [0,97; 2,91] p=0,0662	26,10% [0,90%; 51,20%] p=0,0424	1,67 [0,78; 3,58] p=0,1846
andere	12/17 (70,6%)	19,02 [4,34; 35,52]	10/27 (37,0%)	NA [25,17; NA]	4,08 [1,11; 15,02] p=0,0322	1,91 [1,07; 3,40] p=0,0292	33,60% [5,30%; 61,90%] p=0,0201	3,20 [1,37; 7,49] p=0,0074
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8603								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	62/111 (55,9%)	36,93 [32,72; 41,10]	38/113 (33,6%)	48,10 [36,37; NA]	2,50 [1,45; 4,29] p=0,0008	1,66 [1,22; 2,26] p=0,0012	22,2% [9,5%; 34,9%] p=0,0006	1,50 [1,00; 2,25] p=0,0479
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	20/33 (60,6%)	34,17 [26,97; 38,97]	13/29 (44,8%)	38,67 [23,20; NA]	1,89 [0,69; 5,21] p=0,2178	1,35 [0,83; 2,20] p=0,2263	15,8% [-8,8%; 40,4%] p=0,2088	1,36 [0,68; 2,75] p=0,3854
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	24/144 (16,7%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,89; 3,57] p=0,0926	1,69 [0,90; 3,17] p=0,1022	6,80% [-1,20%; 14,70%] p=0,0942	1,42 [0,73; 2,75] p=0,2965
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,1001								
<70 Jahre	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,12; 2,56] p=0,4557	0,60 [0,15; 2,32] p=0,4591	-5,70% [-20,60%; 9,10%] p=0,4506	0,49 [0,12; 2,07] p=0,3357

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥70 Jahre	21/109 (19,3%)	NA [NA; NA]	9/107 (8,4%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,13; 5,97] p=0,0214	2,29 [1,10; 4,77] p=0,0269	10,90% [1,80%; 19,90%] p=0,0191	1,93 [0,88; 4,21] p=0,1006
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1348								
weiblich	12/79 (15,2%)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,52 [0,95; 13,09] p=0,0486	3,14 [0,93; 10,64] p=0,0662	10,40% [0,80%; 19,90%] p=0,0336	3,10 [0,87; 10,97] p=0,0802
männlich	12/65 (18,5%)	NA [NA; NA]	11/80 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,58; 3,47] p=0,4415	1,34 [0,63; 2,84] p=0,4412	4,70% [-7,40%; 16,80%] p=0,4446	0,93 [0,41; 2,13] p=0,8716
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0369								
weiß	18/122 (14,8%)	NA [NA; NA]	12/110 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,65; 3,09] p=0,3845	1,35 [0,68; 2,68] p=0,3866	3,80% [-4,70%; 12,40%] p=0,3795	1,10 [0,53; 2,29] p=0,7972
andere	6/12 (50,0%)	30,13 [20,70; NA]	1/21 (4,8%)	NA [48,10; NA]	20,00 [2,00; 200,53] p=0,0026	10,50 [1,43; 77,17] p=0,0209	45,20% [15,50%; 75,00%] p=0,0029	12,39 [1,48; 103,51] p=0,0202
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1455								
Stadium I	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,74 [1,24; 18,03] p=0,0152	3,84 [1,16; 12,77] p=0,0282	17,80% [4,10%; 31,40%] p=0,0110	3,48 [0,98; 12,35] p=0,0533
Stadium II	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,30; 2,66] p=0,8406	0,91 [0,35; 2,33] p=0,8400	-1,30% [-14,10%; 11,50%] p=0,8397	0,71 [0,26; 1,96] p=0,5074

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	5/40 (12,5%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,37; 7,51] p=0,5056	1,58 [0,41; 6,17] p=0,5080	4,60% [-8,80%; 18,00%] p=0,4994	1,35 [0,32; 5,64] p=0,6839
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6212								
Standardrisiko	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	13/109 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,56; 2,73] p=0,6098	1,20 [0,60; 2,39] p=0,6095	2,40% [-6,70%; 11,40%] p=0,6092	0,97 [0,46; 2,04] p=0,9339
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	NA [37,49; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,15; 21,51] p=0,6519	1,70 [0,17; 17,16] p=0,6528	4,10% [-13,10%; 21,40%] p=0,6401	1,57 [0,14; 17,44] p=0,7112
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9674								
normal	22/131 (16,8%)	NA [NA; NA]	12/125 (9,6%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,90; 4,03] p=0,0906	1,75 [0,91; 3,38] p=0,0964	7,20% [-1,00%; 15,40%] p=0,0865	1,42 [0,70; 2,88] p=0,3264
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [17,51; NA]	2/17 (11,8%)	NA [17,25; NA]	1,36 [0,17; 11,23] p=0,7763	1,31 [0,21; 8,09] p=0,7729	3,60% [-21,30%; 28,50%] p=0,7756	1,24 [0,17; 8,86] p=0,8313
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8978								
≤ 65 kg	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,49; 8,97] p=0,3110	1,96 [0,52; 7,35] p=0,3203	6,40% [-5,80%; 18,50%] p=0,3040	1,84 [0,46; 7,35] p=0,3904
>65 - ≤ 85	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,68; 4,50] p=0,2442	1,60 [0,72; 3,55] p=0,2501	7,60% [-5,00%; 20,10%] p=0,2360	1,30 [0,55; 3,11] p=0,5528

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,34; 8,08] p=0,5349	1,56 [0,38; 6,42] p=0,5353	5,00% [-10,80%; 20,70%] p=0,5366	1,13 [0,25; 5,08] p=0,8776
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2978								
ECOG-PS 0	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,43; 3,80] p=0,6664	1,23 [0,48; 3,16] p=0,6656	2,90% [-10,20%; 16,00%] p=0,6657	0,93 [0,33; 2,57] p=0,8822
ECOG-PS ≥ 1	16/92 (17,4%)	NA [NA; NA]	7/86 (8,1%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,93; 6,10] p=0,0667	2,14 [0,92; 4,94] p=0,0758	9,30% [-0,40%; 18,90%] p=0,0606	1,88 [0,77; 4,57] p=0,1634
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4163								
Europa	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	9/89 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,62; 3,70] p=0,3584	1,44 [0,66; 3,17] p=0,3614	4,50% [-5,00%; 13,90%] p=0,3532	1,08 [0,47; 2,50] p=0,8619
Nordamerika	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,70 [0,39; 35,42] p=0,2327	3,35 [0,40; 28,19] p=0,2650	9,10% [-4,90%; 23,00%] p=0,2024	3,05 [0,34; 27,47] p=0,3191
andere	6/17 (35,3%)	NA [19,81; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,73; 13,44] p=0,1187	2,38 [0,79; 7,23] p=0,1254	20,50% [-5,90%; 46,90%] p=0,1280	2,57 [0,72; 9,15] p=0,1438
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,1460								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	21/111 (18,9%)	NA [NA; NA]	10/113 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,08; 5,37] p=0,0295	2,14 [1,06; 4,33] p=0,0349	10,1% [1,1%; 19,0%] p=0,0278	1,82 [0,86; 3,87] p=0,1193

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,13; 3,06] p=0,5626	0,66 [0,16; 2,70] p=0,5626	-4,7% [-20,6%; 11,2%] p=0,5629	0,51 [0,11; 2,29] p=0,3813
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	25/144 (17,4%)	NA [NA; NA]	14/142 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,94; 3,71] p=0,0673	1,76 [0,94; 3,29] p=0,0768	7,50% [-0,60%; 15,50%] p=0,0689	1,52 [0,79; 2,94] p=0,2079
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,0148								
<70 Jahre	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	6/35 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,57] p=0,1357	0,33 [0,07; 1,54] p=0,1594	-11,40% [-26,10%; 3,20%] p=0,1266	0,27 [0,06; 1,36] p=0,1125
≥70 Jahre	23/109 (21,1%)	NA [NA; NA]	8/107 (7,5%)	NA [NA; NA]	3,31 [1,41; 7,78] p=0,0044	2,82 [1,32; 6,03] p=0,0074	13,60% [4,50%; 22,80%] p=0,0035	2,44 [1,09; 5,47] p=0,0297
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0698								
weiblich	12/79 (15,2%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	5,37 [1,16; 24,99] p=0,0188	4,71 [1,09; 20,27] p=0,0375	12,00% [2,90%; 21,00%] p=0,0096	4,69 [1,05; 20,98] p=0,0430
männlich	13/65 (20,0%)	NA [NA; NA]	12/80 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,60; 3,36] p=0,4296	1,33 [0,65; 2,72] p=0,4291	5,00% [-7,50%; 17,50%] p=0,4324	0,96 [0,44; 2,12] p=0,9213

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0449								
weiß	19/122 (15,6%)	NA [NA; NA]	12/110 (10,9%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,69; 3,27] p=0,2981	1,43 [0,73; 2,80] p=0,3014	4,70% [-4,00%; 13,30%] p=0,2922	1,19 [0,58; 2,46] p=0,6387
andere	6/12 (50,0%)	30,13 [20,70; NA]	1/21 (4,8%)	NA [48,10; NA]	20,00 [2,00; 200,53] p=0,0026	10,50 [1,43; 77,17] p=0,0209	45,20% [15,50%; 75,00%] p=0,0029	12,39 [1,48; 103,51] p=0,0202
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3167								
Stadium I	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	4,23 [1,10; 16,27] p=0,0267	3,52 [1,05; 11,85] p=0,0421	15,80% [2,40%; 29,10%] p=0,0209	3,32 [0,93; 11,90] p=0,0656
Stadium II	8/54 (14,8%)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,41; 3,63] p=0,7248	1,19 [0,46; 3,04] p=0,7240	2,30% [-10,50%; 15,20%] p=0,7238	0,91 [0,33; 2,52] p=0,8522
Stadium III	6/40 (15,0%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,39; 5,79] p=0,5573	1,43 [0,44; 4,66] p=0,5579	4,50% [-10,30%; 19,20%] p=0,5523	1,22 [0,34; 4,33] p=0,7570
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8459								
Standardrisiko	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]	13/109 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,71; 3,30] p=0,2796	1,44 [0,74; 2,78] p=0,2821	5,20% [-4,20%; 14,60%] p=0,2784	1,20 [0,58; 2,44] p=0,6257
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,05; 14,56] p=0,9071	0,85 [0,06; 12,59] p=0,9059	-0,90% [-15,60%; 13,80%] p=0,9064	0,85 [0,05; 13,64] p=0,9103

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9362								
normal	23/131 (17,6%)	NA [NA; NA]	12/125 (9,6%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,95; 4,23] p=0,0645	1,83 [0,95; 3,52] p=0,0702	8,00% [-0,40%; 16,30%] p=0,0607	1,52 [0,76; 3,06] p=0,2412
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [5,72; NA]	2/17 (11,8%)	NA [17,25; NA]	1,36 [0,17; 11,23] p=0,7763	1,31 [0,21; 8,09] p=0,7729	3,60% [-21,30%; 28,50%] p=0,7756	1,33 [0,19; 9,45] p=0,7750
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9398								
<=65kg	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,50; 6,78] p=0,3572	1,71 [0,54; 5,45] p=0,3627	6,30% [-7,00%; 19,60%] p=0,3510	1,63 [0,48; 5,56] p=0,4384
>65 - <=85	14/69 (20,3%)	NA [NA; NA]	7/63 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,76; 5,43] p=0,1514	1,83 [0,79; 4,23] p=0,1603	9,20% [-3,10%; 21,40%] p=0,1422	1,51 [0,61; 3,75] p=0,3720
>85 kg	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,34; 8,08] p=0,5349	1,56 [0,38; 6,42] p=0,5353	5,00% [-10,80%; 20,70%] p=0,5366	1,13 [0,25; 5,08] p=0,8776
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5291								
ECOG-PS 0	8/52 (15,4%)	NA [NA; NA]	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,49; 4,71] p=0,4724	1,44 [0,53; 3,86] p=0,4733	4,70% [-8,00%; 17,40%] p=0,4717	1,18 [0,41; 3,41] p=0,7661
ECOG-PS ≥1	17/92 (18,5%)	NA [NA; NA]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,90; 5,43] p=0,0791	1,99 [0,90; 4,37] p=0,0875	9,20% [-0,90%; 19,20%] p=0,0729	1,73 [0,75; 4,01] p=0,2021

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4012								
Europa	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,62; 4,03] p=0,3307	1,51 [0,66; 3,46] p=0,3344	4,60% [-4,50%; 13,60%] p=0,3249	1,16 [0,48; 2,81] p=0,7364
Nordamerika	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8%)	NA [NA; NA]	4,81 [0,52; 44,09] p=0,1358	4,19 [0,52; 33,66] p=0,1773	12,30% [-2,60%; 27,20%] p=0,1064	3,63 [0,42; 31,29] p=0,2400
andere	7/17 (41,2%)	52,63 [10,02; NA]	5/27 (18,5%)	NA [48,10; NA]	3,08 [0,78; 12,12] p=0,1043	2,22 [0,84; 5,89] p=0,1079	22,70% [-4,90%; 50,30%] p=0,1077	2,58 [0,82; 8,14] p=0,1066
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,0611								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	23/111 (20,7%)	NA [NA; NA]	10/113 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,22; 5,96] p=0,0124	2,34 [1,17; 4,69] p=0,0164	11,9% [2,7%; 21,1%] p=0,0113	2,04 [0,97; 4,28] p=0,0609
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,07; 2,39] p=0,3081	0,44 [0,09; 2,23] p=0,3205	-7,7% [-22,7%; 7,2%] p=0,3110	0,35 [0,06; 1,91] p=0,2248

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19

Anhang 4-H Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	55/144 (38,2%)	51,52 [39,56; NA]	28/142 (19,7%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,45; 4,21] p=0,0005	1,94 [1,31; 2,88] p=0,0010	18,50% [8,10%; 28,90%] p=0,0005	1,60 [1,01; 2,53] p=0,0435
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,3411								
<70 Jahre	13/35 (37,1%)	38,97 [34,17; NA]	10/35 (28,6%)	NA [35,81; NA]	1,48 [0,54; 4,03] p=0,4485	1,30 [0,66; 2,56] p=0,4484	8,60% [-13,30%; 30,50%] p=0,4433	1,14 [0,50; 2,60] p=0,7618
≥70 Jahre	42/109 (38,5%)	51,52 [39,59; NA]	18/107 (16,8%)	NA [NA; NA]	3,10 [1,64; 5,86] p=0,0004	2,29 [1,41; 3,71] p=0,0008	21,70% [10,10%; 33,30%] p=0,0002	1,89 [1,09; 3,28] p=0,0240
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0474								
weiblich	29/79 (36,7%)	46,59 [36,93; NA]	9/62 (14,5%)	NA [NA; NA]	3,42 [1,47; 7,93] p=0,0033	2,53 [1,29; 4,94] p=0,0066	22,20% [8,40%; 36,00%] p=0,0016	2,79 [1,32; 5,90] p=0,0071
männlich	26/65 (40,0%)	53,81 [39,56; NA]	19/80 (23,8%)	NA [38,97; NA]	2,14 [1,05; 4,38] p=0,0361	1,68 [1,03; 2,76] p=0,0381	16,30% [1,10%; 31,40%] p=0,0352	1,06 [0,59; 1,92] p=0,8390

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0894								
weiß	47/122 (38,5%)	51,52 [39,03; NA]	25/110 (22,7%)	NA [45,50; NA]	2,13 [1,20; 3,79] p=0,0096	1,70 [1,12; 2,56] p=0,0119	15,80% [4,10%; 27,50%] p=0,0079	1,41 [0,87; 2,29] p=0,1670
andere	7/12 (58,3%)	37,85 [21,16; NA]	3/21 (14,3%)	NA [48,10; NA]	8,40 [1,57; 44,92] p=0,0091	4,08 [1,29; 12,92] p=0,0166	44,00% [12,40%; 75,70%] p=0,0064	4,50 [1,16; 17,50] p=0,0299
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2637								
Stadium I	22/50 (44,0%)	45,80 [35,91; NA]	11/48 (22,9%)	NA [45,50; NA]	2,64 [1,10; 6,34] p=0,0281	1,92 [1,05; 3,52] p=0,0348	21,10% [2,90%; 39,30%] p=0,0231	1,76 [0,85; 3,62] p=0,1277
Stadium II	22/54 (40,7%)	52,07 [39,59; NA]	14/56 (25,0%)	53,78 [38,67; NA]	2,06 [0,92; 4,65] p=0,0800	1,63 [0,93; 2,84] p=0,0852	15,70% [-1,60%; 33,10%] p=0,0751	1,10 [0,56; 2,15] p=0,7891
Stadium III	11/40 (27,5%)	39,03 [35,22; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	4,42 [1,13; 17,38] p=0,0250	3,48 [1,05; 11,53] p=0,0410	19,60% [3,30%; 35,90%] p=0,0182	3,33 [0,93; 11,94] p=0,0652
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9676								
Standardrisiko	39/105 (37,1%)	53,81 [39,59; NA]	23/109 (21,1%)	NA [50,76; NA]	2,21 [1,20; 4,05] p=0,0099	1,76 [1,13; 2,73] p=0,0118	16,00% [4,00%; 28,00%] p=0,0088	1,42 [0,85; 2,38] p=0,1823
Hochrisiko	6/20 (30,0%)	41,46 [27,86; NA]	4/17 (23,5%)	NA [25,76; NA]	1,39 [0,32; 6,08] p=0,6631	1,27 [0,43; 3,78] p=0,6615	6,50% [-22,00%; 34,90%] p=0,6559	1,40 [0,40; 4,99] p=0,5993

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5725								
normal	52/131 (39,7%)	51,52 [39,56; NA]	24/125 (19,2%)	NA [NA; NA]	2,77 [1,57; 4,88] p=0,0003	2,07 [1,36; 3,14] p=0,0006	20,50% [9,60%; 31,40%] p=0,0002	1,74 [1,07; 2,82] p=0,0252
beeinträchtigt	3/13 (23,1%)	35,91 [17,51; NA]	4/17 (23,5%)	38,97 [17,25; NA]	0,97 [0,18; 5,38] p=0,9772	0,98 [0,26; 3,64] p=0,9768	-0,50% [-31,00%; 30,10%] p=0,9768	1,03 [0,23; 4,63] p=0,9709
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8554								
<=65kg	14/46 (30,4%)	NA [37,85; NA]	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,85; 6,60] p=0,0939	1,96 [0,87; 4,39] p=0,1039	14,90% [-2,10%; 31,90%] p=0,0862	1,59 [0,64; 3,96] p=0,3151
>65 - <=85	27/69 (39,1%)	45,80 [38,11; NA]	12/63 (19,0%)	NA [48,10; NA]	2,73 [1,24; 6,04] p=0,0119	2,05 [1,14; 3,70] p=0,0164	20,10% [5,00%; 35,10%] p=0,0089	1,85 [0,94; 3,65] p=0,0765
>85 kg	14/29 (48,3%)	40,02 [29,93; NA]	9/34 (26,5%)	53,78 [35,81; NA]	2,59 [0,90; 7,44] p=0,0755	1,82 [0,93; 3,58] p=0,0811	21,80% [-1,70%; 45,30%] p=0,0686	1,34 [0,58; 3,10] p=0,4953
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4955								
ECOG-PS 0	20/52 (38,5%)	NA [39,59; NA]	11/56 (19,6%)	NA [43,96; NA]	2,56 [1,08; 6,07] p=0,0316	1,96 [1,04; 3,68] p=0,0370	18,80% [2,00%; 35,60%] p=0,0284	1,33 [0,64; 2,79] p=0,4443
ECOG-PS ≥1	35/92 (38,0%)	41,10 [36,11; NA]	17/86 (19,8%)	NA [50,76; NA]	2,49 [1,27; 4,91] p=0,0075	1,93 [1,17; 3,17] p=0,0102	18,30% [5,30%; 31,30%] p=0,0059	1,87 [1,04; 3,33] p=0,0351

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8700								
Europa	37/96 (38,5%)	45,80 [37,85; NA]	18/89 (20,2%)	NA [42,28; NA]	2,47 [1,28; 4,79] p=0,0066	1,91 [1,18; 3,09] p=0,0090	18,30% [5,50%; 31,10%] p=0,0051	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1749
Nordamerika	12/31 (38,7%)	52,07 [37,03; NA]	5/26 (19,2%)	NA [39,36; NA]	2,65 [0,79; 8,93] p=0,1125	2,01 [0,81; 4,97] p=0,1292	19,50% [-3,40%; 42,40%] p=0,0952	1,57 [0,55; 4,46] p=0,3990
andere	6/17 (35,3%)	NA [19,81; NA]	5/27 (18,5%)	NA [48,10; NA]	2,40 [0,60; 9,64] p=0,2161	1,91 [0,69; 5,29] p=0,2152	16,80% [-10,30%; 43,80%] p=0,2239	2,11 [0,64; 6,92] p=0,2178
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,4640								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	42/111 (37,8%)	52,07 [40,02; NA]	20/113 (17,7%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,53; 5,25] p=0,0008	2,14 [1,35; 3,40] p=0,0013	20,1% [8,7%; 31,6%] p=0,0006	1,80 [1,05; 3,06] p=0,0312
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	13/33 (39,4%)	38,97 [34,17; NA]	8/29 (27,6%)	NA [35,81; NA]	1,71 [0,58; 4,99] p=0,3309	1,43 [0,69; 2,95] p=0,3360	11,8% [-11,5%; 35,1%] p=0,3204	1,19 [0,49; 2,86] p=0,7066
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,06; 5,89] p=0,0291	2,34 [1,05; 5,20] p=0,0374	7,50% [0,80%; 14,30%] p=0,0287	1,91 [0,83; 4,37] p=0,1252
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,2420								
<70 Jahre	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,19; 5,33] p=1,0000	1,00 [0,22; 4,62] p=1,0000	0,00% [-13,10%; 13,10%] p=1,0000	0,82 [0,17; 4,07] p=0,8094

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥70 Jahre	16/109 (14,7%)	NA [NA; NA]	5/107 (4,7%)	NA [NA; NA]	3,51 [1,24; 9,96] p=0,0133	3,14 [1,19; 8,27] p=0,0205	10,00% [2,30%; 17,80%] p=0,0114	2,56 [0,94; 7,01] p=0,0663
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0947								
weiblich	10/79 (12,7%)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6%)	NA [NA; NA]	8,84 [1,10; 71,07] p=0,0156	7,85 [1,03; 59,67] p=0,0465	11,00% [3,10%; 19,00%] p=0,0066	7,70 [0,98; 60,19] p=0,0517
männlich	9/65 (13,8%)	NA [NA; NA]	7/80 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,59; 4,78] p=0,3317	1,58 [0,62; 4,02] p=0,3344	5,10% [-5,30%; 15,50%] p=0,3384	1,06 [0,39; 2,84] p=0,9147
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0749								
weiß	13/122 (10,7%)	NA [NA; NA]	7/110 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,67; 4,57] p=0,2458	1,67 [0,69; 4,04] p=0,2520	4,30% [-2,80%; 11,40%] p=0,2378	1,36 [0,54; 3,42] p=0,5116
andere	6/12 (50,0%)	40,64 [21,32; NA]	1/21 (4,8%)	NA [48,10; NA]	20,00 [2,00; 200,53] p=0,0026	10,50 [1,43; 77,17] p=0,0209	45,20% [15,50%; 75,00%] p=0,0029	11,59 [1,39; 96,66] p=0,0236
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2541								
Stadium I	11/50 (22,0%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	6,49 [1,35; 31,05] p=0,0096	5,28 [1,23; 22,59] p=0,0249	17,80% [5,00%; 30,60%] p=0,0063	4,84 [1,07; 21,83] p=0,0403
Stadium II	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,34; 5,23] p=0,6869	1,30 [0,37; 4,57] p=0,6866	2,10% [-8,10%; 12,40%] p=0,6860	0,93 [0,25; 3,48] p=0,9126

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,23; 9,26] p=0,6888	1,43 [0,25; 8,06] p=0,6888	2,20% [-8,60%; 13,10%] p=0,6853	1,17 [0,20; 6,99] p=0,8656
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9882								
Standardrisiko	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	8/109 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,64; 4,16] p=0,3054	1,56 [0,66; 3,66] p=0,3092	4,10% [-3,70%; 11,90%] p=0,3048	1,25 [0,51; 3,06] p=0,6269
Hochrisiko	2/20 (10,0%)	NA [37,49; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-3,10%; 23,10%] p=0,1360	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6811								
normal	17/131 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/125 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,00; 6,29] p=0,0434	2,32 [0,99; 5,40] p=0,0514	7,40% [0,40%; 14,40%] p=0,0396	1,84 [0,76; 4,45] p=0,1738
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [17,51; NA]	1/17 (5,9%)	NA [17,25; NA]	2,91 [0,23; 36,16] p=0,3980	2,62 [0,27; 25,81] p=0,4104	9,50% [-13,10%; 32,10%] p=0,4094	2,45 [0,22; 27,30] p=0,4667
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8306								
≤ 65 kg	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,23 [0,61; 16,91] p=0,1498	2,94 [0,63; 13,78] p=0,1724	8,60% [-2,80%; 20,00%] p=0,1408	2,59 [0,52; 12,84] p=0,2445
>65 - ≤ 85	10/69 (14,5%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,74; 8,42] p=0,1305	2,28 [0,75; 6,91] p=0,1443	8,10% [-2,10%; 18,40%] p=0,1197	1,85 [0,58; 5,92] p=0,2968

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,29; 11,89] p=0,5170	1,76 [0,32; 9,81] p=0,5198	4,50% [-9,20%; 18,10%] p=0,5206	1,22 [0,20; 7,35] p=0,8293
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3472								
ECOG-PS 0	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,45; 6,38] p=0,4332	1,61 [0,48; 5,40] p=0,4363	4,40% [-6,60%; 15,40%] p=0,4333	1,10 [0,31; 3,93] p=0,8828
ECOG-PS ≥ 1	13/92 (14,1%)	NA [NA; NA]	4/86 (4,7%)	NA [NA; NA]	3,37 [1,05; 10,79] p=0,0320	3,04 [1,03; 8,96] p=0,0440	9,50% [1,10%; 17,90%] p=0,0269	2,66 [0,87; 8,16] p=0,0871
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8360								
Europa	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,81; 7,11] p=0,1064	2,23 [0,82; 6,06] p=0,1180	6,90% [-1,30%; 15,00%] p=0,0985	1,65 [0,58; 4,68] p=0,3488
Nordamerika	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [-2,20%; 15,10%] p=0,1437	NA [NA; NA] NA
andere	5/17 (29,4%)	NA [21,72; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	3,33 [0,68; 16,35] p=0,1298	2,65 [0,72; 9,68] p=0,1411	18,30% [-6,40%; 43,00%] p=0,1463	2,80 [0,67; 11,74] p=0,1583
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,1467								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	16/111 (14,4%)	NA [NA; NA]	5/113 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,64 [1,28; 10,31] p=0,0105	3,26 [1,24; 8,59] p=0,0170	10,0% [2,4%; 17,5%] p=0,0095	2,72 [1,00; 7,44] p=0,0509

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,16; 4,67] p=0,8687	0,88 [0,19; 4,02] p=0,8677	-1,3% [-16,1%; 13,5%] p=0,8681	0,66 [0,13; 3,25] p=0,6048
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	19/144 (13,2%)	NA [NA; NA]	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,96; 4,98] p=0,0532	2,08 [0,96; 4,49] p=0,0623	6,80% [-0,10%; 13,80%] p=0,0528	1,70 [0,77; 3,76] p=0,1919
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,0541								
<70 Jahre	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,08; 2,75] p=0,3966	0,50 [0,10; 2,56] p=0,4050	-5,70% [-18,80%; 7,30%] p=0,3907	0,41 [0,07; 2,23] p=0,3009
≥70 Jahre	17/109 (15,6%)	NA [NA; NA]	5/107 (4,7%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,34; 10,62] p=0,0081	3,34 [1,28; 8,72] p=0,0139	10,90% [3,00%; 18,80%] p=0,0067	2,72 [1,00; 7,39] p=0,0492
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0701								
weiblich	10/79 (12,7%)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6%)	NA [NA; NA]	8,84 [1,10; 71,07] p=0,0156	7,85 [1,03; 59,67] p=0,0465	11,00% [3,10%; 19,00%] p=0,0066	7,65 [0,98; 59,78] p=0,0525
männlich	9/65 (13,8%)	NA [NA; NA]	8/80 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,53; 3,99] p=0,4756	1,39 [0,57; 3,39] p=0,4757	3,80% [-6,80%; 14,50%] p=0,4796	0,91 [0,35; 2,37] p=0,8457
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0563								
weiß	13/122 (10,7%)	NA [NA; NA]	8/110 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,60; 3,82] p=0,3709	1,47 [0,63; 3,40] p=0,3740	3,40% [-3,90%;]	1,19 [0,49; 2,87] p=0,7055

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							10,70% p=0,3648	
andere	6/12 (50,0%)	40,64 [21,32; NA]	1/21 (4,8%)	NA [48,10; NA]	20,00 [2,00; 200,53] p=0,0026	10,50 [1,43; 77,17] p=0,0209	45,20% [15,50%; 75,00%] p=0,0029	11,59 [1,39; 96,66] p=0,0236
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4060								
Stadium I	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	5,05 [1,03; 24,73] p=0,0310	4,32 [0,98; 18,98] p=0,0527	13,80% [1,80%; 25,90%] p=0,0245	3,88 [0,84; 17,97] p=0,0830
Stadium II	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,43; 6,11] p=0,4712	1,56 [0,46; 5,21] p=0,4737	4,00% [-6,80%; 14,70%] p=0,4697	1,08 [0,30; 3,87] p=0,8994
Stadium III	4/40 (10,0%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,27; 6,22] p=0,7466	1,27 [0,30; 5,29] p=0,7459	2,10% [-10,50%; 14,80%] p=0,7442	1,04 [0,23; 4,64] p=0,9614
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9924								
Standardrisiko	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	9/109 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,71; 4,14] p=0,2318	1,61 [0,73; 3,57] p=0,2364	5,10% [-3,20%; 13,40%] p=0,2309	1,30 [0,56; 3,01] p=0,5393
Hochrisiko	1/20 (5,0%)	NA [40,64; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00% [-4,60%; 14,60%] p=0,3049	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8692								
normal	18/131 (13,7%)	NA [NA; NA]	8/125 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,97; 5,57] p=0,0524	2,15 [0,97; 4,76] p=0,0599	7,30% [0,00%;	1,72 [0,75; 3,96] p=0,2033

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							14,60% p=0,0485	
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [21,95; NA]	1/17 (5,9%)	NA [17,25; NA]	1,33 [0,08; 23,54] p=0,8465	1,31 [0,09; 19,00] p=0,8442	1,80% [-16,50%; 20,10%] p=0,8463	1,23 [0,08; 19,63] p=0,8861
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9116								
<=65kg	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,61; 10,41] p=0,1947	2,28 [0,63; 8,28] p=0,2093	8,60% [-4,10%; 21,20%] p=0,1864	2,05 [0,53; 7,93] p=0,2989
>65 - <=85	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/63 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,65; 7,58] p=0,1990	2,05 [0,67; 6,34] p=0,2106	6,70% [-3,30%; 16,70%] p=0,1882	1,63 [0,50; 5,29] p=0,4178
>85 kg	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,29; 11,89] p=0,5170	1,76 [0,32; 9,81] p=0,5198	4,50% [-9,20%; 18,10%] p=0,5206	1,22 [0,20; 7,35] p=0,8293
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3268								
ECOG-PS 0	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,35; 5,46] p=0,6438	1,35 [0,38; 4,74] p=0,6437	2,50% [-8,00%; 12,90%] p=0,6436	0,94 [0,25; 3,52] p=0,9233
ECOG-PS ≥1	14/92 (15,2%)	NA [NA; NA]	5/86 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,00; 8,46] p=0,0429	2,62 [0,98; 6,96] p=0,0538	9,40% [0,60%; 18,30%] p=0,0373	2,26 [0,81; 6,27] p=0,1178
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7182								
Europa	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,64; 5,96] p=0,2335	1,85 [0,66; 5,21] p=0,2419	4,80% [-3,00%; 11,60%] p=0,0001	1,35 [0,46; 3,96] p=0,5809

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							12,60%] p=0,2255	
Nordamerika	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,70% [-0,70%; 20,10%] p=0,0684	NA [NA; NA] NA
andere	6/17 (35,3%)	NA [19,81; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	3,14 [0,73; 13,44] p=0,1187	2,38 [0,79; 7,23] p=0,1254	20,50% [-5,90%; 46,90%] p=0,1280	2,67 [0,75; 9,47] p=0,1284
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,1007								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	17/111 (15,3%)	NA [NA; NA]	6/113 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,22; 8,52] p=0,0139	2,88 [1,18; 7,05] p=0,0201	10,0% [2,1%; 17,9%] p=0,0127	2,40 [0,94; 6,07] p=0,0669
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,08; 3,61] p=0,5398	0,59 [0,11; 3,27] p=0,5419	-4,3% [-18,0%; 9,5%] p=0,5415	0,45 [0,07; 2,67] p=0,3761

UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen

Anhang 4-H Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Reaktionen*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,24; 2,74] p=0,7394	0,82 [0,26; 2,62] p=0,7377	-0,80% [-5,20%; 3,70%] p=0,7371	0,69 [0,21; 2,27] p=0,5436
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	5/122 (4,1%)	NA [NA; NA]	5/110 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,25; 3,19] p=0,8673	0,90 [0,27; 3,03] p=0,8671	-0,40% [-5,70%; 4,80%] p=0,8674	0,78 [0,22; 2,69] p=0,6883
andere	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9933								
normal	5/131 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/125 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,27; 3,37] p=0,9398	0,95 [0,28; 3,22] p=0,9397	-0,20% [-4,90%; 4,60%] p=0,9397	0,81 [0,23; 2,80] p=0,7361
beeinträchtigt	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,90% [-17,10%; 5,30%] p=0,3026	NA [NA; NA] p=0,9984

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC

Anhang 4-H Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	95/144 (66,0%)	3,02 [2,33; 4,43]	96/142 (67,6%)	3,35 [2,46; 4,11]	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7687	0,98 [0,83; 1,15] p=0,7703	-1,60% [-12,70%; 9,40%] p=0,7702	0,94 [0,71; 1,26] p=0,6995
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,7166								
<70 Jahre	23/35 (65,7%)	3,02 [2,30; 26,25]	23/35 (65,7%)	4,04 [2,43; 27,04]	1,00 [0,37; 2,68] p=1,0000	1,00 [0,71; 1,40] p=1,0000	0,00% [-22,20%; 22,20%] p=1,0000	1,05 [0,59; 1,88] p=0,8591
≥70 Jahre	72/109 (66,1%)	3,02 [2,10; 4,63]	73/107 (68,2%)	2,92 [2,33; 3,81]	0,91 [0,51; 1,60] p=0,7349	0,97 [0,80; 1,17] p=0,7344	-2,20% [-14,70%; 10,40%] p=0,7342	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6658
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2378								
weiblich	48/79 (60,8%)	3,12 [2,20; 15,11]	43/62 (69,4%)	2,79 [2,14; 4,04]	0,68 [0,34; 1,38] p=0,2913	0,88 [0,69; 1,12] p=0,2848	-8,60% [-24,30%; 7,10%] p=0,2844	0,82 [0,54; 1,25] p=0,3588
männlich	47/65 (72,3%)	2,86 [2,07; 4,43]	53/80 (66,3%)	3,48 [2,56; 5,22]	1,33 [0,65; 2,72] p=0,4346	1,09 [0,88; 1,36] p=0,4294	6,10% [-9,00%; 21,10%] p=0,4294	1,13 [0,76; 1,68] p=0,5420

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0281								
weiß	83/122 (68,0%)	2,86 [2,30; 4,34]	74/110 (67,3%)	3,38 [2,73; 4,76]	1,03 [0,60; 1,80] p=0,9019	1,01 [0,85; 1,21] p=0,9017	0,80% [-11,30%; 12,80%] p=0,9017	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7510
andere	5/12 (41,7%)	NA [1,15; NA]	16/21 (76,2%)	1,64 [1,08; 4,11]	0,22 [0,05; 1,03] p=0,0508	0,55 [0,27; 1,11] p=0,0961	-34,50% [-67,80%; -1,20%] p=0,0422	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0490
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0447								
Stadium I	29/50 (58,0%)	3,94 [1,81; NA]	39/48 (81,3%)	2,50 [1,61; 4,04]	0,32 [0,13; 0,80] p=0,0130	0,71 [0,54; 0,94] p=0,0152	-23,30% [-40,80%; -5,70%] p=0,0095	0,62 [0,38; 1,01] p=0,0567
Stadium II	37/54 (68,5%)	2,96 [2,07; 15,11]	38/56 (67,9%)	3,42 [2,56; 5,22]	1,03 [0,46; 2,30] p=0,9409	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9406	0,70% [-16,70%; 18,10%] p=0,9406	1,03 [0,65; 1,63] p=0,8962
Stadium III	29/40 (72,5%)	2,37 [2,07; 4,63]	19/38 (50,0%)	4,11 [2,33; NA]	2,64 [1,03; 6,76] p=0,0425	1,45 [1,00; 2,10] p=0,0495	22,50% [1,40%; 43,60%] p=0,0364	1,58 [0,88; 2,83] p=0,1253
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5232								
Standardrisiko	72/105 (68,6%)	2,96 [2,33; 4,63]	74/109 (67,9%)	3,35 [2,56; 4,17]	1,03 [0,58; 1,83] p=0,9150	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9147	0,70% [-11,80%; 13,20%] p=0,9147	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8729
Hochrisiko	12/20 (60,0%)	2,14 [0,82; NA]	10/17 (58,8%)	4,11 [2,14; NA]	1,05 [0,28; 3,92] p=0,9429	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9422	1,20% [-30,60%; 32,90%] p=0,9421	1,34 [0,57; 3,13] p=0,4973

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7270								
normal	87/131 (66,4%)	3,02 [2,30; 6,04]	84/125 (67,2%)	3,38 [2,46; 4,76]	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8938	0,99 [0,83; 1,18] p=0,8935	-0,80% [-12,30%; 10,80%] p=0,8936	0,98 [0,72; 1,32] p=0,8741
beeinträchtigt	8/13 (61,5%)	2,60 [1,74; NA]	12/17 (70,6%)	2,56 [1,38; 4,17]	0,67 [0,14; 3,08] p=0,6084	0,87 [0,51; 1,48] p=0,6106	-9,00% [-43,20%; 25,10%] p=0,6038	0,84 [0,34; 2,07] p=0,7039
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0931								
<=65kg	26/46 (56,5%)	6,04 [2,20; NA]	31/45 (68,9%)	3,35 [1,84; 5,75]	0,59 [0,25; 1,39] p=0,2253	0,82 [0,59; 1,13] p=0,2264	-12,40% [-32,10%; 7,30%] p=0,2186	0,72 [0,43; 1,22] p=0,2284
>65 - <=85	48/69 (69,6%)	2,60 [2,07; 4,34]	36/63 (57,1%)	4,17 [2,96; 33,41]	1,71 [0,84; 3,51] p=0,1399	1,22 [0,93; 1,59] p=0,1453	12,40% [-3,90%; 28,80%] p=0,1364	1,38 [0,90; 2,13] p=0,1439
>85 kg	21/29 (72,4%)	2,37 [1,58; 34,99]	29/34 (85,3%)	2,43 [1,38; 2,89]	0,45 [0,13; 1,58] p=0,2116	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2250	-12,90% [-33,00%; 7,30%] p=0,2104	0,69 [0,38; 1,23] p=0,2045
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0351								
ECOG-PS 0	36/52 (69,2%)	2,56 [1,74; 6,04]	45/56 (80,4%)	2,14 [1,35; 2,92]	0,55 [0,23; 1,33] p=0,1842	0,86 [0,69; 1,08] p=0,1897	-11,10% [-27,40%; 5,20%] p=0,1809	0,67 [0,43; 1,04] p=0,0763
ECOG-PS ≥1	59/92 (64,1%)	3,12 [2,33; 8,54]	51/86 (59,3%)	4,17 [3,02; 13,83]	1,23 [0,67; 2,25] p=0,5089	1,08 [0,86; 1,36] p=0,5092	4,80% [-9,40%; 19,10%] p=0,5075	1,22 [0,83; 1,77] p=0,3068

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1826								
Europa	59/96 (61,5%)	4,17 [2,60; 23,16]	61/89 (68,5%)	3,48 [2,79; 4,83]	0,73 [0,40; 1,34] p=0,3148	0,90 [0,72; 1,11] p=0,3132	-7,10% [-20,80%; 6,60%] p=0,3113	0,80 [0,56; 1,15] p=0,2205
Nordamerika	28/31 (90,3%)	1,35 [0,66; 1,74]	22/26 (84,6%)	2,17 [1,41; 2,89]	1,70 [0,34; 8,39] p=0,5169	1,07 [0,87; 1,30] p=0,5231	5,70% [-11,60%; 23,00%] p=0,5188	1,59 [0,90; 2,80] p=0,1092
andere	8/17 (47,1%)	6,54 [2,33; NA]	13/27 (48,1%)	NA [1,54; NA]	0,96 [0,28; 3,23] p=0,9445	0,98 [0,52; 1,85] p=0,9440	-1,10% [-31,40%; 29,20%] p=0,9438	0,88 [0,36; 2,14] p=0,7809
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,8747								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	74/111 (66,7%)	3,02 [2,20; 4,63]	77/113 (68,1%)	3,02 [2,33; 4,04]	0,94 [0,54; 1,64] p=0,8142	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8139	-1,5% [-13,8%; 10,8%] p=0,8138	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7570
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	21/33 (63,6%)	3,02 [2,07; NA]	19/29 (65,5%)	4,04 [2,43; 33,41]	0,92 [0,32; 2,62] p=0,8782	0,97 [0,67; 1,41] p=0,8771	-1,9% [-25,7%; 22,0%] p=0,8771	1,01 [0,54; 1,88] p=0,9796
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	66/144 (45,8%)	NA [6,70; NA]	66/142 (46,5%)	35,88 [4,80; NA]	0,97 [0,61; 1,55] p=0,8996	0,98 [0,77; 1,26] p=0,8993	-0,70% [-12,20%; 10,70%] p=0,8993	0,98 [0,70; 1,39] p=0,9295

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,2322								
<70 Jahre	11/35 (31,4%)	NA [16,56; NA]	16/35 (45,7%)	NA [4,04; NA]	0,54 [0,20; 1,44] p=0,2229	0,69 [0,37; 1,26] p=0,2272	-14,30% [-36,80%; 8,30%] p=0,2145	0,64 [0,29; 1,38] p=0,2538
≥70 Jahre	55/109 (50,5%)	15,97 [4,34; NA]	50/107 (46,7%)	35,88 [4,17; NA]	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5843	1,08 [0,82; 1,42] p=0,5839	3,70% [-9,60%; 17,10%] p=0,5832	1,10 [0,75; 1,61] p=0,6325
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2749								
weiblich	34/79 (43,0%)	NA [4,63; NA]	32/62 (51,6%)	5,75 [3,48; NA]	0,71 [0,36; 1,38] p=0,3129	0,83 [0,59; 1,18] p=0,3088	-8,60% [-25,10%; 8,00%] p=0,3099	0,81 [0,50; 1,31] p=0,3814
männlich	32/65 (49,2%)	23,16 [3,94; NA]	34/80 (42,5%)	NA [4,86; NA]	1,31 [0,68; 2,53] p=0,4199	1,16 [0,81; 1,65] p=0,4168	6,70% [-9,50%; 23,00%] p=0,4178	1,17 [0,72; 1,90] p=0,5204
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0755								
weiß	60/122 (49,2%)	41,27 [4,50; NA]	50/110 (45,5%)	NA [4,60; NA]	1,16 [0,69; 1,95] p=0,5712	1,08 [0,82; 1,42] p=0,5714	3,70% [-9,10%; 16,60%] p=0,5700	1,10 [0,75; 1,60] p=0,6227
andere	2/12 (16,7%)	NA [6,54; NA]	11/21 (52,4%)	7,62 [3,81; NA]	0,18 [0,03; 1,04] p=0,0467	0,32 [0,08; 1,20] p=0,0913	-35,70% [-65,70%; -5,70%] p=0,0197	0,26 [0,06; 1,16] p=0,0777
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5798								
Stadium I	25/50 (50,0%)	16,56 [3,15; NA]	28/48 (58,3%)	4,96 [3,91; NA]	0,71 [0,32; 1,59] p=0,4103	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4092	-8,30% [-28,00%;	0,88 [0,51; 1,51] p=0,6363

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							11,30%] p=0,4061	
Stadium II	21/54 (38,9%)	NA [9,00; NA]	24/56 (42,9%)	NA [3,81; NA]	0,85 [0,40; 1,82] p=0,6736	0,91 [0,58; 1,42] p=0,6727	-4,00% [-22,30%; 14,40%] p=0,6718	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6596
Stadium III	20/40 (50,0%)	41,27 [2,73; NA]	14/38 (36,8%)	NA [3,38; NA]	1,71 [0,69; 4,24] p=0,2445	1,36 [0,81; 2,28] p=0,2488	13,20% [-8,60%; 35,00%] p=0,2368	1,36 [0,69; 2,70] p=0,3751
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5227								
Standardrisiko	52/105 (49,5%)	23,16 [4,43; NA]	53/109 (48,6%)	7,62 [4,60; NA]	1,04 [0,61; 1,77] p=0,8955	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8952	0,90% [-12,50%; 14,30%] p=0,8953	1,02 [0,70; 1,50] p=0,8992
Hochrisiko	6/20 (30,0%)	NA [3,15; NA]	7/17 (41,2%)	NA [2,33; NA]	0,61 [0,16; 2,38] p=0,4839	0,73 [0,30; 1,75] p=0,4796	-11,20% [-42,00%; 19,70%] p=0,4774	0,73 [0,24; 2,17] p=0,5677
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7758								
normal	61/131 (46,6%)	NA [6,54; NA]	58/125 (46,4%)	35,88 [4,80; NA]	1,01 [0,62; 1,65] p=0,9789	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9789	0,20% [-12,10%; 12,40%] p=0,9789	0,99 [0,69; 1,43] p=0,9742
beeinträchtigt	5/13 (38,5%)	NA [2,07; NA]	8/17 (47,1%)	NA [2,46; NA]	0,70 [0,16; 3,05] p=0,6434	0,82 [0,35; 1,92] p=0,6428	-8,60% [-44,10%; 26,90%] p=0,6353	0,91 [0,30; 2,77] p=0,8629
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5496								
≤65kg	19/46 (41,3%)	NA [4,17; NA]	23/45 (51,1%)	5,98 [3,48; NA]	0,67 [0,29; 1,54] p=0,3508	0,81 [0,52; 1,26] p=0,3509	-9,80% [-30,20%; 10,60%] p=0,3509	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4881

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							10,60%] p=0,3459	
>65 - <=85	33/69 (47,8%)	NA [4,43; NA]	25/63 (39,7%)	NA [4,60; NA]	1,39 [0,70; 2,78] p=0,3482	1,21 [0,81; 1,78] p=0,3503	8,10% [-8,70%; 25,00%] p=0,3443	1,22 [0,73; 2,06] p=0,4469
>85 kg	14/29 (48,3%)	41,27 [2,43; NA]	18/34 (52,9%)	4,86 [2,46; NA]	0,83 [0,31; 2,24] p=0,7142	0,91 [0,56; 1,49] p=0,7134	-4,70% [-29,40%; 20,10%] p=0,7117	0,87 [0,43; 1,77] p=0,7071
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0740								
ECOG-PS 0	23/52 (44,2%)	NA [4,43; NA]	32/56 (57,1%)	4,60 [3,15; NA]	0,59 [0,28; 1,27] p=0,1819	0,77 [0,53; 1,13] p=0,1868	-12,90% [-31,60%; 5,80%] p=0,1763	0,69 [0,41; 1,19] p=0,1844
ECOG-PS ≥1	43/92 (46,7%)	41,27 [4,50; NA]	34/86 (39,5%)	NA [7,62; NA]	1,34 [0,74; 2,43] p=0,3337	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3352	7,20% [-7,30%; 21,70%] p=0,3307	1,27 [0,81; 1,99] p=0,3031
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥2, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2520								
Europa	39/96 (40,6%)	NA [15,97; NA]	41/89 (46,1%)	6,80 [4,17; NA]	0,80 [0,45; 1,44] p=0,4565	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4555	-5,40% [-19,70%; 8,80%] p=0,4549	0,83 [0,54; 1,29] p=0,4169
Nordamerika	24/31 (77,4%)	2,73 [1,87; 6,70]	16/26 (61,5%)	3,81 [2,33; NA]	2,14 [0,68; 6,80] p=0,1957	1,26 [0,88; 1,80] p=0,2094	15,90% [-7,90%; 39,70%] p=0,1909	1,45 [0,77; 2,74] p=0,2502
andere	3/17 (17,6%)	NA [6,54; NA]	9/27 (33,3%)	NA [7,62; NA]	0,43 [0,10; 1,89] p=0,2608	0,53 [0,17; 1,68] p=0,2814	-15,70% [-41,10%; 9,70%] p=0,2259	0,52 [0,14; 1,91] p=0,3221

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC Grad ≥ 2, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3203								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	56/111 (50,5%)	15,97 [4,34; NA]	54/113 (47,8%)	8,87 [4,60; NA]	1,11 [0,66; 1,88] p=0,6909	1,06 [0,81; 1,38] p=0,6903	2,7% [-10,4%; 15,8%] p=0,6901	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6841
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	10/33 (30,3%)	NA [NA; NA]	12/29 (41,4%)	NA [3,88; NA]	0,62 [0,22; 1,76] p=0,3670	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3656	-11,1% [-34,9%; 12,7%] p=0,3620	0,68 [0,29; 1,57] p=0,3626
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	18/144 (12,5%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,55; 2,29] p=0,7544	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7541	1,20% [-6,30%; 8,70%] p=0,7538	1,12 [0,57; 2,21] p=0,7347
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥ 70, Interaktion: p=0,5044								
<70 Jahre	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,10; 4,13] p=0,6450	0,67 [0,12; 3,75] p=0,6453	-2,90% [-14,90%; 9,20%] p=0,6421	0,64 [0,11; 3,82] p=0,6228
≥ 70 Jahre	16/109 (14,7%)	NA [NA; NA]	13/107 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,57; 2,73] p=0,5865	1,21 [0,61; 2,39] p=0,5865	2,50% [-6,60%; 11,60%] p=0,5851	1,25 [0,60; 2,59] p=0,5574
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9996								
weiblich	10/79 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/62 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,41; 3,19] p=0,8051	1,12 [0,45; 2,78] p=0,8048	1,40% [-9,40%; 12,10%] p=0,8033	1,13 [0,43; 2,98] p=0,7996

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA]	9/80 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,40; 3,05] p=0,8444	1,09 [0,45; 2,68] p=0,8439	1,10% [-9,50%; 11,60%] p=0,8445	1,12 [0,43; 2,91] p=0,8142
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3573								
weiß	16/122 (13,1%)	NA [NA; NA]	11/110 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,60; 3,07] p=0,4610	1,31 [0,64; 2,70] p=0,4624	3,10% [-5,10%; 11,30%] p=0,4568	1,33 [0,62; 2,87] p=0,4668
andere	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA]	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,04; 3,93] p=0,4161	0,44 [0,06; 3,48] p=0,4345	-10,70% [-33,70%; 12,20%] p=0,3601	0,45 [0,05; 4,00] p=0,4709
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2843								
Stadium I	5/50 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,17; 1,84] p=0,3332	0,60 [0,21; 1,71] p=0,3379	-6,70% [-20,10%; 6,80%] p=0,3305	0,60 [0,20; 1,83] p=0,3679
Stadium II	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,28; 3,82] p=0,9521	1,04 [0,32; 3,38] p=0,9519	0,30% [-10,40%; 11,10%] p=0,9519	1,08 [0,31; 3,74] p=0,9005
Stadium III	8/40 (20,0%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,71; 11,96] p=0,1271	2,53 [0,73; 8,85] p=0,1451	12,10% [-3,00%; 27,20%] p=0,1154	2,48 [0,66; 9,36] p=0,1794
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9910								
Standardrisiko	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	15/109 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,40; 1,96] p=0,7652	0,90 [0,45; 1,80] p=0,7648	-1,40% [-10,40%; 7,60%] p=0,7644	0,90 [0,43; 1,90] p=0,7862

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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	1/20 (5,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00% [-4,60%; 14,60%] p=0,3049	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7543								
normal	16/131 (12,2%)	NA [NA; NA]	14/125 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,51; 2,37] p=0,8014	1,09 [0,56; 2,14] p=0,8011	1,00% [-6,90%; 8,90%] p=0,8008	1,09 [0,53; 2,23] p=0,8133
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [2,83; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,17; 11,23] p=0,7763	1,31 [0,21; 8,09] p=0,7729	3,60% [-21,30%; 28,50%] p=0,7756	1,58 [0,22; 11,28] p=0,6463
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8566								
≤ 65 kg	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,23; 4,17] p=0,9742	0,98 [0,26; 3,67] p=0,9740	-0,20% [-11,80%; 11,40%] p=0,9740	1,00 [0,25; 4,02] p=0,9941
$>65 - \leq 85$	9/69 (13,0%)	NA [NA; NA]	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,37; 2,86] p=0,9530	1,03 [0,42; 2,50] p=0,9529	0,30% [-11,10%; 11,80%] p=0,9528	1,02 [0,39; 2,63] p=0,9729
>85 kg	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,38; 6,46] p=0,5391	1,47 [0,43; 4,95] p=0,5385	5,50% [-12,00%; 23,00%] p=0,5396	1,52 [0,41; 5,66] p=0,5328
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8639								
ECOG-PS 0	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,35; 3,35] p=0,8824	1,08 [0,41; 2,86] p=0,8818	1,00% [-11,70%; 13,70%] p=0,8820	1,05 [0,37; 3,01] p=0,9204

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS ≥ 1	11/92 (12,0%)	NA [NA; NA]	9/86 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,46; 2,96] p=0,7535	1,14 [0,50; 2,62] p=0,7532	1,50% [-7,80%; 10,80%] p=0,7523	1,18 [0,49; 2,84] p=0,7155
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2947								
Europa	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	10/89 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,23; 1,71] p=0,3548	0,65 [0,26; 1,63] p=0,3579	-3,90% [-12,30%; 4,40%] p=0,3558	0,62 [0,23; 1,63] p=0,3310
Nordamerika	10/31 (32,3%)	NA [5,13; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,58; 6,86] p=0,2702	1,68 [0,66; 4,29] p=0,2800	13,00% [-9,30%; 35,40%] p=0,2536	1,95 [0,67; 5,72] p=0,2221
andere	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,10; 27,84] p=0,7384	1,59 [0,11; 23,74] p=0,7374	2,20% [-11,10%; 15,40%] p=0,7474	1,64 [0,10; 26,28] p=0,7255
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,3811								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	17/111 (15,3%)	NA [NA; NA]	14/113 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,60; 2,74] p=0,5270	1,24 [0,64; 2,39] p=0,5271	2,9% [-6,1%; 12,0%] p=0,5260	1,28 [0,63; 2,60] p=0,4956
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,04; 4,91] p=0,4826	0,434 [0,04; 4,60] p=0,4924	-3,9% [-14,8%; 7,1%] p=0,4877	0,42 [0,04; 4,66] p=0,4815
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,39; 1,80] p=0,6597	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6599	-1,60% [-8,70%; 5,50%] p=0,6596	0,83 [0,40; 1,71] p=0,6145

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,9134								
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,65] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,36] p=1,0000	0,00% [-7,80%; 7,80%] p=1,0000	0,95 [0,06; 15,16] p=0,9701
≥70 Jahre	13/109 (11,9%)	NA [NA; NA]	15/107 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,38; 1,84] p=0,6480	0,85 [0,42; 1,70] p=0,6477	-2,10% [-11,10%; 6,90%] p=0,6472	0,84 [0,40; 1,77] p=0,6508
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6717								
weiblich	8/79 (10,1%)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,34; 3,21] p=0,9297	1,05 [0,38; 2,86] p=0,9295	0,40% [-9,50%; 10,40%] p=0,9293	1,03 [0,36; 2,96] p=0,9620
männlich	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	10/80 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,24; 2,08] p=0,5335	0,74 [0,28; 1,92] p=0,5350	-3,30% [-13,40%; 6,80%] p=0,5259	0,76 [0,27; 2,08] p=0,5883
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9889								
weiß	13/122 (10,7%)	NA [NA; NA]	12/110 (10,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,42; 2,23] p=0,9506	0,98 [0,47; 2,05] p=0,9504	-0,30% [-8,20%; 7,70%] p=0,9505	0,97 [0,44; 2,12] p=0,9362
andere	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,50% [-22,10%; 3,00%] p=0,1371	NA [NA; NA] p=0,9979

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3601								
Stadium I	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,41; 4,76] p=0,5904	1,34 [0,46; 3,95] p=0,5906	3,60% [-9,30%; 16,50%] p=0,5870	1,42 [0,45; 4,48] p=0,5491
Stadium II	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,24; 2,97] p=0,8002	0,86 [0,28; 2,67] p=0,7995	-1,50% [-12,70%; 9,70%] p=0,7990	0,88 [0,27; 2,87] p=0,8285
Stadium III	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,06; 1,91] p=0,2106	0,38 [0,08; 1,84] p=0,2296	-8,20% [-20,90%; 4,50%] p=0,2078	0,32 [0,06; 1,63] p=0,1684
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9903								
Standardrisiko	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	14/109 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,34; 1,84] p=0,5907	0,82 [0,39; 1,71] p=0,5908	-2,40% [-11,00%; 6,20%] p=0,5889	0,79 [0,36; 1,75] p=0,5663
Hochrisiko	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,80% [-27,10%; 3,60%] p=0,1322	NA [NA; NA] p=0,9977
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5741								
normal	13/131 (9,9%)	NA [NA; NA]	13/125 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,42; 2,14] p=0,8998	0,95 [0,46; 1,98] p=0,8996	-0,50% [-7,90%; 6,90%] p=0,8997	0,93 [0,43; 2,01] p=0,8605

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
beeinträchtigt	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	3/17 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,04; 4,25] p=0,4345	0,44 [0,05; 3,72] p=0,4480	-10,00% [-33,20%; 13,20%] p=0,4003	0,48 [0,05; 4,60] p=0,5229
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8921								
≤65kg	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,22; 2,81] p=0,7200	0,81 [0,27; 2,48] p=0,7191	-2,50% [-15,90%; 10,90%] p=0,7186	0,81 [0,25; 2,66] p=0,7306
>65 - ≤85	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/63 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,32; 3,81] p=0,8752	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8748	0,80% [-8,70%; 10,20%] p=0,8745	1,08 [0,33; 3,53] p=0,9010
>85 kg	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,14; 3,08] p=0,6072	0,70 [0,18; 2,69] p=0,6077	-4,40% [-20,60%; 11,90%] p=0,5992	0,71 [0,17; 2,96] p=0,6343
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4101								
ECOG-PS 0	6/52 (11,5%)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,38; 4,65] p=0,6556	1,29 [0,42; 3,98] p=0,6551	2,60% [-8,80%; 14,10%] p=0,6551	1,27 [0,39; 4,17] p=0,6900
ECOG-PS ≥1	8/92 (8,7%)	NA [NA; NA]	11/86 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,25; 1,70] p=0,3779	0,68 [0,29; 1,61] p=0,3802	-4,10% [-13,20%; 5,00%] p=0,3783	0,67 [0,27; 1,68] p=0,3967

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5463								
Europa	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	10/89 (11,2%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,23; 1,71] p=0,3548	0,65 [0,26; 1,63] p=0,3579	-3,90% [-12,30%; 4,40%] p=0,3558	0,62 [0,24; 1,63] p=0,3344
Nordamerika	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,41; 6,24] p=0,4967	1,47 [0,48; 4,46] p=0,4990	7,20% [-13,00%; 27,40%] p=0,4855	1,52 [0,45; 5,20] p=0,5027
andere	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,40% [-17,30%; 2,50%] p=0,1416	NA [NA; NA] p=0,9967
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9887								
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)	13/111 (11,7%)	NA [NA; NA]	15/113 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,39; 1,92] p=0,7243	0,88 [0,44; 1,77] p=0,7239	-1,6% [-10,2%; 7,1%] p=0,7235	0,88 [0,42; 1,85] p=0,7309
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,05; 14,65] p=0,9265	0,89 [0,06; 13,43] p=0,9260	-0,4% [-9,3%; 8,4%] p=0,9262	0,80 [0,05; 12,85] p=0,8768

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

UE von besonderem Interesse – Neue maligne ErkrankungenAnhang 4-H Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 (07.05.2024)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	16/142 (11,3%)	NA [63,34; NA]	0,84 [0,39; 1,82] p=0,6671	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6657	-1,50% [-8,60%; 5,50%] p=0,6653	0,83 [0,41; 1,72] p=0,6241
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Alter <70 vs. ≥70, Interaktion: p=0,8928								
<70 Jahre	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,65] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,36] p=1,0000	0,00% [-7,80%; 7,80%] p=1,0000	0,96 [0,06; 15,41] p=0,9791
≥70 Jahre	13/109 (11,9%)	NA [NA; NA]	15/107 (14,0%)	NA [63,34; NA]	0,83 [0,38; 1,84] p=0,6480	0,85 [0,42; 1,70] p=0,6477	-2,10% [-11,10%; 6,90%] p=0,6472	0,81 [0,39; 1,70] p=0,5765
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1546								
weiblich	6/79 (7,6%)	NA [NA; NA]	2/62 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,47 [0,48; 12,66] p=0,2674	2,35 [0,49; 11,27] p=0,2836	4,40% [-2,90%; 11,70%] p=0,2415	2,47 [0,50; 12,26] p=0,2673
männlich	8/65 (12,3%)	NA [62,32; NA]	14/80 (17,5%)	NA [63,34; NA]	0,66 [0,26; 1,69] p=0,3877	0,70 [0,32; 1,57] p=0,3912	-5,20% [-16,70%; 6,30%] p=0,3777	0,64 [0,27; 1,54] p=0,3222

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8960								
weiß	12/122 (9,8%)	NA [NA; NA]	14/110 (12,7%)	NA [63,34; NA]	0,75 [0,33; 1,70] p=0,4867	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4870	-2,90% [-11,10%; 5,30%] p=0,4878	0,73 [0,34; 1,59] p=0,4333
andere	1/12 (8,3%)	NA [42,97; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,07; 10,66] p=0,9103	0,88 [0,09; 8,67] p=0,9091	-1,20% [-21,20%; 18,90%] p=0,9074	0,83 [0,08; 9,20] p=0,8820
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7715								
Stadium I	5/50 (10,0%)	NA [62,32; NA]	4/48 (8,3%)	NA [63,34; NA]	1,22 [0,31; 4,85] p=0,7763	1,20 [0,34; 4,20] p=0,7756	1,70% [-9,70%; 13,10%] p=0,7747	1,29 [0,34; 4,95] p=0,7098
Stadium II	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,24; 2,33] p=0,6191	0,78 [0,29; 2,09] p=0,6189	-3,20% [-15,60%; 9,20%] p=0,6164	0,74 [0,26; 2,13] p=0,5734
Stadium III	3/40 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,14; 3,31] p=0,6424	0,71 [0,17; 2,98] p=0,6421	-3,00% [-15,70%; 9,70%] p=0,6410	0,65 [0,15; 2,92] p=0,5761
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9910								
Standardrisiko	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	11/109 (10,1%)	NA [63,34; NA]	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9264	1,04 [0,47; 2,29] p=0,9262	0,40% [-7,80%; 8,50%] p=0,9263	1,05 [0,45; 2,43] p=0,9147
Hochrisiko	0/20 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/17 (17,6%)	NA [53,81; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-17,60% [-35,80%; 0,50%] p=0,0563	NA [NA; NA] p=0,9972

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3553								
normal	12/131 (9,2%)	NA [NA; NA]	14/125 (11,2%)	NA [63,34; NA]	0,80 [0,35; 1,80] p=0,5899	0,82 [0,39; 1,70] p=0,5899	-2,00% [-9,50%; 5,40%] p=0,5897	0,77 [0,36; 1,67] p=0,5089
beeinträchtigt	2/13 (15,4%)	NA [22,77; NA]	2/17 (11,8%)	NA [53,81; NA]	1,36 [0,17; 11,23] p=0,7763	1,31 [0,21; 8,09] p=0,7729	3,60% [-21,30%; 28,50%] p=0,7756	2,10 [0,28; 15,54] p=0,4670
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2737								
<=65kg	4/46 (8,7%)	NA [62,32; NA]	1/45 (2,2%)	NA [NA; NA]	4,19 [0,45; 39,04] p=0,1778	3,91 [0,46; 33,67] p=0,2141	6,50% [-2,70%; 15,70%] p=0,1684	3,63 [0,41; 32,47] p=0,2493
>65 - <=85	6/69 (8,7%)	NA [NA; NA]	10/63 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,17; 1,48] p=0,2087	0,55 [0,21; 1,42] p=0,2157	-7,20% [-18,40%; 4,00%] p=0,2094	0,55 [0,20; 1,51] p=0,2433
>85 kg	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	63,34 [63,34; NA]	0,93 [0,22; 3,84] p=0,9185	0,94 [0,28; 3,17] p=0,9179	-0,90% [-18,20%; 16,40%] p=0,9176	1,09 [0,27; 4,37] p=0,9001
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5539								
ECOG-PS 0	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [63,34; NA]	0,64 [0,20; 2,09] p=0,4582	0,67 [0,23; 1,93] p=0,4606	-4,70% [-16,80%; 7,50%] p=0,4521	0,65 [0,21; 2,01] p=0,4581
ECOG-PS ≥1	9/92 (9,8%)	NA [62,32; NA]	8/86 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,39; 2,88] p=0,9135	1,05 [0,42; 2,60] p=0,9133	0,50% [-8,20%; 9,10%] p=0,9132	1,00 [0,39; 2,60] p=0,9962

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	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 UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1913								
Europa	11/96 (11,5%)	NA [62,32; NA]	6/89 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,63; 5,06] p=0,2685	1,70 [0,66; 4,40] p=0,2748	4,70% [-3,50%; 12,90%] p=0,2613	1,69 [0,62; 4,57] p=0,3022
Nordamerika	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	6/26 (23,1%)	63,34 [53,81; NA]	0,36 [0,08; 1,60] p=0,1708	0,42 [0,12; 1,51] p=0,1847	-13,40% [-32,70%; 5,90%] p=0,1725	0,36 [0,09; 1,44] p=0,1478
andere	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,80% [-28,20%; - 1,40%] p=0,0302	NA [NA; NA] p=0,9969
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: ASZT-Eignung (EMA-Kriterien), Interaktion: p=0,9900								
ASZT- ungeeignet (EMA- Kriterien)	13/111 (11,7%)	NA [NA; NA]	16/113 (14,2%)	NA [63,34; NA]	0,80 [0,37; 1,76] p=0,5862	0,83 [0,42; 1,64] p=0,5862	-2,4% [-11,2%; 6,3%] p=0,5848	0,80 [0,39; 1,66] p=0,5490
ASZT-geeignet (EMA- Kriterien)	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	3,0% [-2,8%; 8,9%] p=0,3099	NA [NA; NA]

Anhang 4-I: Vergleichbarkeit zwischen der Analysepopulation und der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)

In diesem Anhang 4-I wird der Vergleich zwischen der Analysepopulation und der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) dargestellt.

Es werden die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, bei denen ein signifikantes Ergebnis in der Analysepopulation, der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) oder der Subgruppe ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) vorliegt. Zusätzlich werden alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, bei denen eine signifikante p-Interaktion vorliegt. Es werden keine Verträglichkeitsendpunkte auf dem Level der Gesamt UE gezeigt.

Anhang 4-I Tabelle 4-1: Patientencharakteristika der Analysepopulation und der Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)

	Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population)			Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)		
	D-VRd	VRd	Gesamt	D-VRd	VRd	Gesamt
Demografische Charakteristika						
Alter						
N	144	145	289	111	116	227
<65 Jahre n (%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	4 (1,4%)	2 (1,8%)	2 (1,7%)	4 (1,8%)
65-<70 Jahre n (%)	33 (22,9%)	33 (22,8%)	66 (22,8%)	0	4 (3,4%)	4 (1,8%)
≥70 Jahre n (%)	109 (75,7%)	110 (75,9%)	219 (75,8%)	109 (98,2%)	110 (94,8%)	219 (96,5%)
Mittelwert (SD)	72,02 (4,02)	71,97 (4,22)	72 (4,11)	73,5 (3,261)	73,12 (3,897)	73,31 (3,597)
Median	72	72	72	74,0	73,0	73,0
Spannweite	(58; 79)	(51; 80)	(51; 80)	(58; 79)	(51; 80)	(51; 80)
Geschlecht						
N	144	145	289	111	116	227
Männlich n (%)	79 (54,9%)	63 (43,4%)	142 (49,1%)	59 (53,2%)	45 (38,8%)	104 (45,8%)
Weiblich n (%)	65 (45,1%)	82 (56,6%)	147 (50,9%)	52 (46,8%)	71 (61,2%)	123 (54,2%)
Abstammung						
N	144	145	289	111	116	227
Weiß n (%)	122 (84,7%)	112 (77,2%)	234 (81%)	94 (84,7%)	88 (75,9%)	182 (80,2%)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	4 (2,8%)	8 (5,5%)	12 (4,2%)	4 (3,6%)	7 (6%)	11 (4,8%)

	Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population)			Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)		
	D-VRd	VRd	Gesamt	D-VRd	VRd	Gesamt
Asiatisch n (%)	7 (4,9%)	12 (8,3%)	19 (6,6%)	4 (3,6%)	12 (10,3%)	16 (7%)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inselbewohner n (%)	0	1 (0,7%)	1 (0,3%)	0	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Andere n (%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
Nicht berichtet n (%)	10 (6,9%)	11 (7,6%)	21 (7,3%)	8 (7,2%)	7 (6%)	15 (6,6%)
Ethnizität						
N	144	145	144	111	116	227
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	14 (9,7%)	14 (9,7%)	14 (9,7%)	13 (11,7%)	13 (11,2%)	26 (11,5%)
Nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch n (%)	120 (83,3%)	118 (81,4%)	120 (83,3%)	90 (81,1%)	92 (79,3%)	182 (80,2%)
Nicht berichtet n (%)	10 (6,9%)	13 (9%)	10 (6,9%)	8 (7,2%)	11 (9,5%)	19 (8,4%)
Gewicht						
N	144	145	289	111	116	227
≤65 kg n (%)	46 (31,9%)	47 (32,4%)	93 (32,2%)	38 (34,2%)	37 (31,9%)	75 (33%)
>65 bis ≤85 kg n (%)	69 (47,9%)	64 (44,1%)	133 (46%)	54 (48,6%)	54 (46,6%)	108 (47,6%)
>85 kg n (%)	29 (20,1%)	34 (23,4%)	63 (21,8%)	19 (17,1%)	25 (21,6%)	44 (19,4%)
Mittelwert kg (SD)	74,19 (16,45)	74,18 (15,09)	74,18 (15,76)	72,44 (15,021)	74,08 (14,968)	73,28 (14,983)
Median kg	74,5	72,4	73	71,0	72,8	72,4
Spannweite kg	(40,4; 122,9)	(44,5; 118)	(40,4; 122,9)	(40,4; 115,8)	(44,5; 118)	(40,4; 118)
Größe						
N	144	145	289	111	116	227
Mittelwert cm (SD)	163,26 (10,12)	165,52 (9,67)	164,39 (9,94)	163,1 (10,468)	165,86 (9,328)	164,51 (9,976)
Median cm	162	165	163,5	162,0	167,0	164,0
Spannweite cm	(139,6; 19)	(138; 19)	(138; 19)	(139,6; 188)	(138; 186)	(138; 188)
Körperoberfläche						
N	144	145	289	111	116	227
Mittelwert cm (SD)	1,83 (0,24)	1,84 (0,22)	1,83 (0,23)	1,81 (0,231)	1,84 (0,219)	1,82 (0,225)
Median cm	1,8	1,8	1,8	1,8	1,9	1,8

	Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population)			Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)		
	D-VRd	VRd	Gesamt	D-VRd	VRd	Gesamt
Spannweite cm	(1,3; 2,5)	(1,4; 2,4)	(1,3; 2,5)	(1,3; 2,4)	(1,4; 2,4)	(1,3; 2,4)
ECOG-PS zu Baseline						
N	144	145	289	111	116	227
0 n (%)	52 (36,1%)	57 (39,3%)	109 (37,7%)	39 (35,1%)	47 (40,5%)	86 (37,9%)
1 n (%)	75 (52,1%)	78 (53,8%)	153 (52,9%)	55 (49,5%)	59 (50,9%)	114 (50,2%)
2 n (%)	17 (11,8%)	10 (6,9%)	27 (9,3%)	17 (15,3%)	10 (8,6%)	27 (11,9%)
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Myelom-Typ gemäß Immundefixation oder Serum-FLC-Bestimmung						
N	144	145	289	111	116	227
IgG n (%)	92 (63,9%)	78 (53,8%)	170 (58,8%)	71 (64%)	63 (54,3%)	134 (59%)
IgA n (%)	26 (18,1%)	42 (29%)	68 (23,5%)	19 (17,1%)	33 (28,4%)	52 (22,9%)
IgD n (%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	4 (1,4%)	1 (0,9%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
Leichtketten n (%)	20 (13,9%)	19 (13,1%)	39 (13,5%)	16 (14,4%)	14 (12,1%)	30 (13,2%)
Kappa n (%)	10 (6,9%)	12 (8,3%)	22 (7,6%)	9 (8,1%)	10 (8,6%)	19 (8,4%)
Lambda n (%)	10 (6,9%)	6 (4,1%)	16 (5,5%)	7 (6,3%)	3 (2,6%)	10 (4,4%)
FLC Lambda n (%)	0	1 (0,7%)	1 (0,3%)	0	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Biklonal n (%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	7 (2,4%)	4 (3,6%)	3 (2,6%)	7 (3,1%)
Unbekannt n (%)	0	1 (0,7%)	1 (0,3%)	0	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Messbare Erkrankung ^b						
N	144	145	289	111	116	227
Serum	87 (60,4%)	78 (53,8%)	165 (57,1%)	111	116	227
IgG n (%)	66 (45,8%)	52 (35,9%)	118 (40,8%)	64 (57,7%)	61 (52,6%)	125 (55,1%)
IgA n (%)	18 (12,5%)	25 (17,2%)	43 (14,9%)	48 (43,2%)	39 (33,6%)	87 (38,3%)
IgD n (%)	3 (2,1%)	1 (0,7%)	4 (1,4%)	13 (11,7%)	21 (18,1%)	34 (15%)
Andere ^c n (%)	26 (18,1%)	35 (24,1%)	61 (21,1%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)	4 (1,8%)

	Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population)			Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)		
	D-VRd	VRd	Gesamt	D-VRd	VRd	Gesamt
Nur Urin n (%)	18 (12,5%)	15 (10,3%)	33 (11,4%)	13 (11,7%)	9 (7,8%)	22 (9,7%)
Nur Serum FLC n (%)	13 (9%)	17 (11,7%)	30 (10,4%)	12 (10,8%)	17 (14,7%)	29 (12,8%)
ISS^d						
N	144	145	289	111	116	227
Stadium I n (%)	50 (34,7%)	48 (33,1%)	98 (33,9%)	38 (34,2%)	38 (32,8%)	76 (33,5%)
Stadium II n (%)	54 (37,5%)	57 (39,3%)	111 (38,4%)	43 (38,7%)	45 (38,8%)	88 (38,8%)
Stadium III n (%)	40 (27,8%)	40 (27,6%)	80 (27,7%)	30 (27%)	33 (28,4%)	63 (27,8%)
Zeit der initialen MM-Diagnose						
N	144	145	289	111	116	227
Mittelwert Monate (SD)	1,48 (1,00)	1,52 (1,09)	1,5 (1,05)	1,45 (0,964)	1,57 (1,175)	1,51 (1,076)
Median Monate	1,1	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1
Spannweite Monate	(0,4; 5,8)	(0,3; 8)	(0,3; 8)	(0,4; 4,8)	(0,3; 8)	(0,3; 8)
Anzahl der lytischen Knochenläsionen						
N	144	145	289	111	116	227
0 n (%)	27 (18,8%)	41 (28,3%)	68 (23,5%)	22 (19,8%)	34 (29,3%)	56 (24,7%)
1-3 n (%)	35 (24,3%)	39 (26,9%)	74 (25,6%)	25 (22,5%)	32 (27,6%)	57 (25,1%)
4-10 n (%)	32 (22,2%)	24 (16,6%)	56 (19,4%)	25 (22,5%)	16 (13,8%)	41 (18,1%)
>10 n (%)	50 (34,7%)	41 (28,3%)	91 (31,5%)	39 (35,1%)	34 (29,3%)	73 (32,2%)
Vorhandensein von extramedullären Plasmozytomen						
N	144	145	289	111	116	227
Ja n (%)	9 (6,3%)	12 (8,3%)	21 (7,3%)	8 (7,2%)	9 (7,8%)	17 (7,5%)
Nein n (%)	135 (93,8%)	133 (91,7%)	268 (92,7%)	103 (92,8%)	107 (92,2%)	210 (92,5%)
Vorhandensein einer beurteilbaren Knochenmark-untersuchung						
N	144	145	289	111	116	227

	Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population)			Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)		
	D-VRd	VRd	Gesamt	D-VRd	VRd	Gesamt
Ja n (%)	144 (100%)	145 (100%)	289 (100%)	111 (100%)	116 (100%)	227 (100%)
Nein n (%)	0	0	0	0	0	0
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)						
N	144	145	289	111	116	227
<10 n (%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	7 (2,4%)	4 (3,6%)	2 (1,7%)	6 (2,6%)
10-30 n (%)	66 (45,8%)	77 (53,1%)	143 (49,5%)	48 (43,2%)	62 (53,4%)	110 (48,5%)
>30-60 n (%)	43 (29,9%)	35 (24,1%)	78 (27%)	36 (32,4%)	27 (23,3%)	63 (27,8%)
>60 n (%)				23 (20,7%)	25 (21,6%)	48 (21,1%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)						
N	144	145	289	53	57	110
<10 n (%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)	7 (2,4%)	3 (5,7%)	2 (3,5%)	5 (4,5%)
10-30 n (%)	66 (45,8%)	77 (53,1%)	143 (49,5%)	15 (28,3%)	19 (33,3%)	34 (30,9%)
>30-60 n (%)	43 (29,9%)	35 (24,1%)	78 (27%)	17 (32,1%)	20 (35,1%)	37 (33,6%)
>60 n (%)	31 (21,5%)	30 (20,7%)	61 (21,1%)	18 (34%)	16 (28,1%)	34 (30,9%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)						
N	136	136	272	103	109	212
<10 n (%)	16 (11,8%)	11 (8,1%)	27 (9,9%)	12 (11,7%)	9 (8,3%)	21 (9,9%)
10-30 n (%)	69 (50,7%)	79 (58,1%)	148 (54,4%)	51 (49,5%)	63 (57,8%)	114 (53,8%)
>30-60 n (%)	36 (26,5%)	26 (19,1%)	62 (22,8%)	30 (29,1%)	19 (17,4%)	49 (23,1%)
>60 n (%)	15 (11%)	20 (14,7%)	35 (12,9%)	10 (9,7%)	18 (16,5%)	28 (13,2%)
Zellularität des Knochenmarks durch Biopsie						
N	53	59	112	40	50	90
Hyperzellulär	24 (45,3%)	27 (45,8%)	51 (45,5%)	19 (47,5%)	22 (44%)	41 (45,6%)

	Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population)			Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien)		
	D-VRd	VRd	Gesamt	D-VRd	VRd	Gesamt
Normozytär	16 (30,2%)	22 (37,3%)	38 (33,9%)	12 (30%)	19 (38%)	31 (34,4%)
Hypozellulär	4 (7,5%)	4 (6,8%)	8 (7,1%)	2 (5%)	3 (6%)	5 (5,6%)
Unbestimmt	9 (17%)	6 (10,2%)	15 (13,4%)	7 (17,5%)	6 (12%)	13 (14,4%)
Zellularität des Knochenmarks durch Aspirat						
N	22	15	37	18	12	30
Hyperzellulär	4 (18,2%)	5 (33,3%)	9 (24,3%)	4 (22,2%)	4 (33,3%)	8 (26,7%)
Normozytär	10 (45,5%)	9 (60%)	19 (51,4%)	8 (44,4%)	7 (58,3%)	15 (50%)
Hypozellulär	7 (31,8%)	1 (6,7%)	8 (21,6%)	5 (27,8%)	1 (8,3%)	6 (20%)
Unbestimmt	1 (4,5%)	0	1 (2,7%)	1 (5,6%)	0	1 (3,3%)
Zytogenetisches Risikoprofil ^e						
N	144	145	289	111	116	227
Standard-Risiko n (%)	105 (72,9%)	111 (76,6%)	216 (74,7%)	85 (76,6%)	87 (75%)	172 (75,8%)
Hohes Risiko n (%)	20 (13,9%)	18 (12,4%)	38 (13,1%)	12 (10,8%)	15 (12,9%)	27 (11,9%)
del17p n (%)	12 (8,3%)	9 (6,2%)	21 (7,3%)	6 (5,4%)	8 (6,9%)	14 (6,2%)
t(4;14) n (%)	7 (4,9%)	8 (5,5%)	15 (5,2%)	4 (3,6%)	5 (4,3%)	9 (4%)
t(14;16) n (%)	4 (2,8%)	2 (1,4%)	6 (2,1%)	3 (2,7%)	2 (1,7%)	5 (2,2%)
Unbekannt n (%)	19 (13,2%)	16 (11%)	35 (12,1%)	14 (12,6%)	14 (12,1%)	28 (12,3%)

a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt.

b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität.

c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper.

d: ISS basiert auf der Kombination von Serum- β 2-Mikroglobulin und Albumin.

e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung.

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

Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-Rd: Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); Rd: Lenalidomid-Dexamethason.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3019 (48).

Anhang 4-I Tabelle 4-2: Vergleich der Ergebnisse der Analysepopulation, Subgruppe ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) und ASZT-geeignet (EMA-Kriterien)

	D-VRd vs. VRd	
	HR / OR [95 %-KI] p-Wert	p-Interaktionsterm
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^a	0,66 [0,42; 1,04]; p=0,0702	0,8433
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,69 [0,42; 1,13]; p=0,1418	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,61 [0,23; 1,65]; p=0,3332	
Gesamtüberleben – ohne COVID-19 Todesfälle		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^a	0,56 [0,34; 0,90]; p=0,0175	0,8308
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,55 [0,31; 0,96]; p=0,0338	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,61 [0,23; 1,65]; p=0,3332	
Morbidität		
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10-5 Zellen		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^c	2,04 [1,13; 3,68]; p=0,0181	0,3006
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^d	1,69 [0,86; 3,34]; p=0,1279	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^d	3,57 [1,00; 12,74]; p=0,0444	
Anhaltende MRD-Negativitätsrate (3 Jahre), Schwellenwert 10-6 Zellen		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^c	2,41 [1,10; 5,27]; p=0,0248	0,7316
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^d	2,62 [1,04; 6,65]; p=0,0369	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^d	1,93 [0,44; 8,52]; p=0,3860	
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Obstipation – Erstmalige Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^a	0,69 [0,51; 0,92]; p=0,0108	0,0430
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,78 [0,57; 1,07]; p=0,1235	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,38 [0,19; 0,76]; p=0,0059	
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^a	0,30 [0,18; 0,51]; p<.0001	

	D-VRd vs. VRd	
	HR / OR [95 %-KI] p-Wert	p-Interaktionsterm
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,29 [0,16; 0,53]; p<.0001	0,8020
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,32 [0,11; 0,92]; p=0,0353	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor in den Endpunkten der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.		
Verträglichkeit ^e		
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^a	0,33 [0,161; 0,66]; p=0,0018	0,5338
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,37 [0,17; 0,77]; p=0,0081	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,16 [0,02; 1,42]; p=0,0997	
Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^a	1,07 [0,72; 1,59]; p=0,7308	0,0494
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^b	1,32 [0,85; 2,06]; p=0,2108	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,47 [0,18; 1,21]; p=0,1170	
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Analysepopulation (ASZT-ungeeignete Population) ^a	0,38 [0,14; 1,02]; p=0,0555	0,1973
ASZT-ungeeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,25 [0,07; 0,90]; p=0,0343	
ASZT-geeignet (EMA-Kriterien) ^b	0,98 [0,16; 5,86]; p=0,9815	

a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D VRd an.

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Alter/ASZT-Eignung (<70 Jahre ungeeignet, <70 Jahre Ablehnung der Transplantation, ≥70 Jahre). Ein OR<1 zeigen einen Vorteil für D VRd an.

d: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

e: Es werden keine Endpunkte auf dem Level der Gesamt UE dargestellt.

	D-VRd vs. VRd	
	HR / OR [95%-KI] p-Wert	p-Interaktionsterm
Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference) OR: Odds Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs: versus.		