

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	17
Abkürzungsverzeichnis.....	46
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	53
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	54
4.1.1 Fragestellung.....	54
4.1.2 Datenquellen.....	54
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	54
4.1.4 Informationssynthese und -analyse.....	55
4.1.5 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	55
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.1.6.1 Teilsequenz.....	58
4.1.6.1.1 Morbidität.....	58
4.1.6.1.2 Mortalität bis zum Ende der Konsolidierungstherapie.....	59
4.1.6.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	59
4.1.6.1.4 Verträglichkeit.....	60
4.1.6.1.5 Subgruppenanalysen.....	61
4.1.6.1.6 Gesamtschau Teilsequenz.....	63
4.1.6.2 Gesamtsequenz.....	69
4.1.6.2.1 Mortalität.....	69
4.1.6.2.2 Morbidität.....	69
4.1.6.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	71
4.1.6.2.4 Verträglichkeit.....	72
4.1.6.2.5 Subgruppenanalysen.....	73
4.1.6.2.6 Gesamtschau Gesamtsequenz.....	73
4.2 Methodik.....	82
4.2.1 Fragestellung.....	82
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	84
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	88
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	88
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	88
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	90
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	91
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	92
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	93
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	96
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	96
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	97
4.2.5.3 Patientencharakteristika.....	97

4.2.5.3.1	Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte.....	98
4.2.5.3.1.1	Mortalität	99
4.2.5.3.1.1.1	Gesamtüberleben.....	99
4.2.5.3.1.2	Morbidität	100
4.2.5.3.1.2.1	Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Progression... ..	100
4.2.5.3.1.2.2	Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens	101
4.2.5.3.1.2.3	MRD-Negativitätsrate, anhaltende MRD-Negativitätsrate und Dauer der MRD-Negativität.....	104
4.2.5.3.1.2.4	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie.....	105
4.2.5.3.1.2.5	EQ-5D VAS	106
4.2.5.3.1.2.6	EORTC QLQ-C30.....	109
4.2.5.3.1.2.7	EORTC QLQ-MY20.....	111
4.2.5.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	113
4.2.5.3.1.3.1	EORTC QLQ-C30.....	113
4.2.5.3.1.3.2	EORTC QLQ-MY20.....	114
4.2.5.3.1.4	Verträglichkeit	116
4.2.5.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse	116
4.2.5.4	Analysepopulationen.....	117
4.2.5.4.1	Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik der Hauptanalysen	119
4.2.5.5	Meta-Analysen.....	121
4.2.5.6	Sensitivitätsanalysen.....	122
4.2.5.7	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	123
4.2.5.7.1	Übersicht über die Subgruppen	124
4.2.5.7.2	Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	126
4.2.5.7.3	Methodik der Subgruppenanalysen.....	127
4.2.5.8	Indirekte Vergleiche.....	129
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	131
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	131
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	134
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	137
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	138
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	140
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	155
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	161
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	161

4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	163
4.3.1.2.1.5	Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie	164
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum und Datenschnitte	164
4.3.1.2.1.7	Folgetherapien	166
4.3.1.2.1.8	Endpunkte	173
4.3.1.2.1.9	Patientencharakteristika	174
4.3.1.2.1.10	Auswirkungen der Globalen COVID-19-Pandemie	175
4.3.1.2.1.11	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	176
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	176
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	178
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	179
4.3.1.3.1.1	Mortalität	183
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben – RCT	183
4.3.1.3.1.2	Morbidität	189
4.3.1.3.1.2.1	Progressionsfreies Überleben – RCT	189
4.3.1.3.1.2.2	Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT	194
4.3.1.3.1.2.3	Ansprechen – RCT	200
4.3.1.3.1.2.4	MRD-Negativität – RCT	223
4.3.1.3.1.2.5	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT	234
4.3.1.3.1.2.6	EQ-5D VAS – RCT	239
4.3.1.3.1.2.7	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – RCT	251
4.3.1.3.1.2.8	EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – RCT	288
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	306
4.3.1.3.1.3.1	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT	306
4.3.1.3.1.3.2	EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – RCT	336
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT	352
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT	359
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT	370
4.3.1.3.1.4.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	496
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	673
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	674
4.3.1.3.2.2	Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen	680
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität	738
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität	738
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	784
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse	815
4.3.1.3.2.7	Begründung für die Nicht-Durchführung von Metaanalysen	868
4.3.1.3.2.8	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen	868
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	868
4.3.2	Weitere Unterlagen	869
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	869
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	869

4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	869
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	870
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	870
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	872
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	872
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	872
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	873
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	873
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	874
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	874
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	875
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	876
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	876
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	876
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	876
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	877
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	877
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	878
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	878
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	878
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	878
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	879
4.4.2.1	Teilsequenz	880
4.4.2.1.1	Morbidität.....	880
4.4.2.1.2	Mortalität bis zum Ende der Konsolidierungstherapie.....	881
4.4.2.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	882
4.4.2.1.4	Verträglichkeit.....	882
4.4.2.1.5	Subgruppenanalysen.....	886
4.4.2.1.6	Gesamtschau Teilsequenz	886
4.4.2.2	Gesamtsequenz.....	892
4.4.2.2.1	Mortalität.....	892
4.4.2.2.2	Morbidität.....	892
4.4.2.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	894
4.4.2.2.4	Verträglichkeit.....	895
4.4.2.2.5	Subgruppenanalysen.....	901
4.4.2.2.6	Gesamtschau Gesamtsequenz.....	901
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	909
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	909
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	909
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	909
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	909

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	910
4.6	Referenzliste.....	912
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	919
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	924
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	926
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	929
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	991
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	1027
Anhang 4-G	: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT	1077
Anhang 4-H	: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....	1400

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Teilsequenz.....	64
Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Gesamtsequenz.....	75
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-4: Analyse Populationen der Studie PERSEUS	119
Tabelle 4-5: Subgruppen und Subgruppenmerkmale für die Studie PERSEUS	125
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-14: Evidenzkörper für Daratumumab in der Erstlinientherapie von ASZT-geeigneten Patienten mit Multiplen Myelom	158
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-16: Übersicht der Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	166
Tabelle 4-17: Folgetherapien – Einzelsubstanzen nach Substanzklassen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-18: Folgetherapien – Arzneimittelkombinationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-19: Unterschiede der Stratifizierungsfaktoren in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i>	183
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	185
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	187
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <i>Progressionsfreies Überleben</i>	189
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Progressionsfreies Überleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	191
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	193
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i>	194
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	197
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	199
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <i>Ansprechrate</i>	201
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Ansprechrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <i>Ansprechrate – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	203
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <i>Ansprechrate – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	204
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <i>Zeit bis zum Ansprechen</i>	206
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-40: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Ansprechen – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	209
Tabelle 4-41: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Ansprechen – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	212
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <i>Dauer des Ansprechens</i>	215
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Dauer des Ansprechens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	218
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <i>Dauer des Ansprechens – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	221
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <i>MRD-Negativitätsrate</i>	224
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MRD-Negativitätsrate</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	226
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	227
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <i>Dauer der MRD-Negativität</i>	228
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Dauer der MRD-Negativität</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <i>Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	230
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Dauer der MRD-Negativität – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	232
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i>	234
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	236
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	237
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	239
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	242
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	247
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	249
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i>	251
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt..	255
Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-68: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	270
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	279
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen</i>	288
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt..	291
Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	296
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	298
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	302
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	306
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	308
Tabelle 4-86: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt..	310

Tabelle 4-87: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	312
Tabelle 4-88: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	314
Tabelle 4-89: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Tabelle 4-90: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317
Tabelle 4-91: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	322
Tabelle 4-94: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	329
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen</i>	336
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Tabelle 4-97: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>EORTC QLQ-MY20</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt..	339
Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	343
Tabelle 4-100: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	345
Tabelle 4-101: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS	349
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	352
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	355
Tabelle 4-104: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	357
Tabelle 4-105: Ergebnisse für <i>UE – Gesamtraten – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	359
Tabelle 4-106: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	365

Tabelle 4-107: Ergebnisse für <i>Gesamt UE – Gesamtsequenz</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.....	371
Tabelle 4-108: Ergebnisse für <i>Gesamt UE – Teilsequenz</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.....	402
Tabelle 4-109: Ergebnisse für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz</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	424
Tabelle 4-110: Ergebnisse für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz</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	432
Tabelle 4-111: Ergebnisse für <i>Schwerwiegende UE – Gesamtsequenz</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.....	440
Tabelle 4-112: Ergebnisse für <i>Schwerwiegende UE – Teilsequenz</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.....	444
Tabelle 4-113: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Gesamtsequenz</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	448
Tabelle 4-114: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Teilsequenz</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	464
Tabelle 4-115: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	475
Tabelle 4-116: Ergebnisse für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz</i> ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	489
Tabelle 4-117: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz</i> (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	497

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz</i> (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	503
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz</i> (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	509
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz</i> (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	515
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	521
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	527
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	533
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	539
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	545
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	551
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	557
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	563
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	569
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	575
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	581
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	587
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	593

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> – <i>Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>Teilsequenz</i>	600
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation COVID-19</i> – <i>Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	606
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation COVID-19</i> – <i>Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	612
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Hepatitis B-Reaktivierung</i> – <i>Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	618
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT Hepatitis B-Reaktivierung</i> – <i>Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	624
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SMQ Opportunistische Infektionen</i> – <i>Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	630
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>SMQ Opportunistische Infektionen</i> – <i>Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, <i>Teilsequenz</i>	636
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Virusinfektion</i> – <i>Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	642
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Virusinfektion</i> – <i>Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	648
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i> – <i>Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	655
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>HLT Periphere Neuropathie NEC</i> – <i>Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	662
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Neue maligne Erkrankungen</i> – <i>Gesamtsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	669
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Neue maligne Erkrankungen</i> – <i>Teilsequenz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	671
Tabelle 4-147: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	675
Tabelle 4-148: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt, <i>Gesamtsequenz</i>	682
Tabelle 4-149: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt, <i>Teilsequenz</i>	711
Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> – <i>Gesamtsequenz</i>	738

Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz</i>	741
Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Ansprechrate $\geq CR$ – Gesamtsequenz</i>	743
Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamtansprechen ($\geq PR$) – Gesamtsequenz</i>	744
Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zum sehr guten Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Gesamtsequenz</i>	745
Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz</i>	747
Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens $\geq CR$ – Gesamtsequenz</i>	749
Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz</i>	753
Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz</i>	754
Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz</i>	757
Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i>	760
Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i>	770
Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz</i>	775
Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i>	778
Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i>	784
Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i>	795
Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i>	800
Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i>	810

Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE – Gesamtraten – Gesamtsequenz</i>	815
Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i>	820
Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz</i>	824
Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz</i> ...	827
Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i>	830
Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i>	834
Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz</i>	838
Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i>	844
Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>UE – Gesamtraten – Teilsequenz</i>	848
Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz</i>	853
Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz</i>	856
Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz</i>	860
Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz</i>	864
Tabelle 4-181: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	868
Tabelle 4-182: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	870
Tabelle 4-183: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	870
Tabelle 4-184: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	871
Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	871
Tabelle 4-186: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	871

Tabelle 4-187: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	874
Tabelle 4-188: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	874
Tabelle 4-189: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	875
Tabelle 4-190: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	875
Tabelle 4-191: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	877
Tabelle 4-192: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	877
Tabelle 4-193: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Teilsequenz.....	887
Tabelle 4-194: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Gesamtsequenz.....	902
Tabelle 4-195: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	909
Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PERSEUS	992
Tabelle 4-197 (Anhang 4-F): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PERSEUS (54767414MMY3014).....	1028

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 4-3: Studiendesign inklusive der einzelnen Sequenzen innerhalb der Studie PERSEUS	156
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie GRIFFIN	159
Abbildung 4-5: Konversionsrate zu MRD-Negativität (10^{-5}) innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Erhaltungstherapie für die unterschiedlichen Analysepopulationen (ITT, Population mit Ansprechen \geq CR, Population mit bewertbarem MRD-Status) in der Studie AURIGA.	160
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	186
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	188
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	188
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	192
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	194
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	194
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	198
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.	200
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	200
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	206
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (\geqCR) – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	210
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geqVGPR) – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	211

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Gesamtansprechen ($\geq PR$) – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	211
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser ($\geq CR$) – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	213
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	214
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum Gesamtansprechen ($\geq PR$) – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	214
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	215
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz</i> , Population $\geq PR$, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens $\geq CR$ – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	220
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – Teilsequenz</i> , Population $\geq PR$, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	222
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens $\geq CR$ – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	222
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	223
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	228
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	231
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	233
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	233
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	237
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	238
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	238
Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	248

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	250
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	250
Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Abbildung 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	275
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	275
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	276
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	277
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	277
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	278

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	278
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	284
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	284
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	285
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	285
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	286
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	286
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	287
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	287
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	288
Abbildung 4-64: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	295
Abbildung 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	297
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	300
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	301
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	304

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	305
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	305
Abbildung 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	314
Abbildung 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Abbildung 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317
Abbildung 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	318
Abbildung 4-75: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	320
Abbildung 4-76: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	325
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	326
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	326
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	327
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	327
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	328
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	332
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	333

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	333
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	334
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	334
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	335
Abbildung 4-89: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	335
Abbildung 4-90: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Abbildung 4-91: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	347
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Körperbild – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	348
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	350
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-MY20 – Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	351
Abbildung 4-96: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	351
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	362
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	363
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	363
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	364

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	364
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	368
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	368
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	369
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	369
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	370
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	392
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	393
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	393
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	394
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	394
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	395
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	395
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	396
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	396

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	397
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	397
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	398
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	398
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	399
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	399
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	400
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	400
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Endokrine Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	401
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	417
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	418
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	418
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	419
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt....	419

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	420
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	420
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	421
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	421
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	422
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	422
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	423
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	430
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	430
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	431
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	431
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	437
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	437

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	438
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	438
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	439
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	443
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	487
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	487
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	488
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	496
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	500
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	500
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	501
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	501
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	502
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....</i>	506

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	506
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR– Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	507
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	507
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	508
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	512
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	512
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	513
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	513
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	514
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	518
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	518
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	519
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	519

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt....	520
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	524
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	525
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	525
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	526
Abbildung 4-175: 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> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	526
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	530
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	531
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	531
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	532
Abbildung 4-180: 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> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	532
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	536
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	537
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	537

Abbildung 4-184: 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> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt..	538
Abbildung 4-185: 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> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt..	538
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	542
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	543
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	543
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	544
Abbildung 4-190: 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> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	544
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	548
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	549
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	549
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	550
Abbildung 4-195: 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> – <i>Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	550
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	554
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> – <i>UE von besonderem Interesse</i> – <i>PT-Aggregation Anämie</i> – <i>Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	555

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	555
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Anämie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	556
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	556
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	560
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	561
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	561
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	562
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	562
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	566
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	567
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	567
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	568
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	568

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	572
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	573
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	573
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	574
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	574
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	578
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	579
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	579
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	580
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	580
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	584
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	585
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	585
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	586

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	586
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	590
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	591
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	591
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	592
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	592
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	596
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	597
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	598
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	598
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	599
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	603
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	604

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	604
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	605
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	605
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	609
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	610
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	610
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt....	611
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt....	611
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	615
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	616
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	616
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	617
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	617

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	621
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	622
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	622
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	623
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	623
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	627
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	628
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	628
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	629
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	629
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	633
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	634
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	634
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ</i>	

<i>Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	635
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	635
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	639
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	640
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	640
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	641
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	641
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	645
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	646
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	646
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	647
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	647
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	651

Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	652
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	652
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	653
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	653
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	658
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	659
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	659
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	660
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	660
Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	661
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	665
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	666
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	666

Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	667
Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	667
Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	668
Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	670
Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Teilsequenz</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	672
Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	740
Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	740
Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	742
Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	742
Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (≥VGPR) – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	746
Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (≥VGPR) – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	747
Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	748
Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	749

Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> $\geq CR$ – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	751
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> $\geq CR$ – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	751
Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> $\geq CR$ – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	752
Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> $\geq CR$ – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥ 65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	752
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	755
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	756
Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	756
Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥ 65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	757
Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	759
Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥ 65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	759
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue – Verschlechterung</i> – <i>MCID ≥ 10 Punkte</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	764
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Fatigue – Verschlechterung</i> – <i>MCID ≥ 10 Punkte</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	765
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Verschlechterung</i> – <i>MCID ≥ 10 Punkte</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	765
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Verschlechterung</i> – <i>MCID ≥ 10 Punkte</i> – <i>Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	766

Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	766
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	767
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	767
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Australien</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	768
Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	768
Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Australien</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	769
Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	772
Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	773
Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	776
Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥ 65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	777
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	781
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	781
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	782
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Australien</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	782

Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS 0</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	783
Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>ECOG-PS ≥ 1</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	783
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	789
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	790
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	790
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	791
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	791
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	792
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	792
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Australien</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	793
Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	793
Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	794
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	798

Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	798
Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	799
Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥ 65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	799
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	804
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	805
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	805
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	806
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	806
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	807
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	807
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Australien</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	808
Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	808
Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	809
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	812

Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	813
Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	813
Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥ 65 Jahre</i> , ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	814
Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	817
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	818
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktion</i> , Kategorie <i><60 ml/min</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	818
Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktion</i> , Kategorie <i>60 bis <90 ml/min</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	819
Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktion</i> , Kategorie <i>≥ 90 ml/min</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	819
Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	822
Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	823
Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt ...	825
Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	826
Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>männlich</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	828
Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Geschlecht</i> , Kategorie <i>weiblich</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.	829

Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i><50 Jahre</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	832
Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>50 bis <65 Jahre</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	833
Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Alter</i> , Kategorie <i>≥65 Jahre</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	833
Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>weiß</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	836
Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>andere</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	837
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktion</i> , Kategorie <i><60 ml/min</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	841
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktion</i> , Kategorie <i>60 bis <90 ml/min</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	841
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Nierenfunktion</i> , Kategorie <i>≥90 ml/min</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	842
Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Europa</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	842
Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Region</i> , Kategorie <i>Australien</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.....	843
Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz</i> , Subgruppe <i>Leberfunktion</i> , Kategorie <i>normal</i> , Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt	846
Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC –</i>	

<i>Gesamtsequenz, Subgruppe Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	847
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – Teilsequenz, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	850
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – Teilsequenz, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	851
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz, Subgruppe Nierenfunktion, Kategorie < 60 ml/min, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	851
Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz, Subgruppe Nierenfunktion, Kategorie 60 bis < 90 ml/min, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	852
Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz, Subgruppe Nierenfunktion, Kategorie ≥ 90 ml/min, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	852
Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	854
Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	855
Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz, Subgruppe Geschlecht, Kategorie männlich, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	858
Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz, Subgruppe Geschlecht, Kategorie weiblich, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	859
Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	862
Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Subgruppe Abstammung, Kategorie andere, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	863
Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	866

Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Subgruppe Abstammung, Kategorie andere, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt</i>	867
Abbildung 4-397 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie PERSEUS (1. Datenschnitt: 01.08.2023).....	1026

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem (ehemals AMIS)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
Am-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
antiHBc	Hepatitis B-Kernantigen
antiHBs	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
≥CR	Komplettes Ansprechen oder besser
CRAB-Kriterien	Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (R enal insufficiency), Anämie (A nemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (b one lesions)
CrCl	Creatinine Clearance
(e)CRF	(Elektronischer) Erhebungsbogen (electronic Case Report Form)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
del17p	17p-Deletion
DLCO	Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)

Abkürzung	Bedeutung
D-R	Daratumumab-Lenalidomid
D-VRd	Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
D-VTd	Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
ECHO	Echokardiogramm
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medical Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMN	European Myeloma Network
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-MY20	EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
EQ-5D VAS	EuroQoL 5Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Federal Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation)
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-Stimulationsfaktor
GMMG	German-Speak Myeloma Multicenter Group
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
IgG	Immunglobulin G
IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent Review Committee
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 (Interactive Web Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	unterer Grenzwert (Lower Limit of Normal)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction)
m ²	Quadratmeter
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MDRD	Modified diet in renal disease
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Mid.	Mindestens

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MR	Geringes Ansprechen (Minimal Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MRU	Medical Resource Utilization
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multigated Acquisition
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	Nicht verfügbar
NEC	Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
NGS	Next Generation Sequencing
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
nos	nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrade (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain reaction)
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PET	Positronen Emmissions Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PFS2	PFS nach der nächsten Therapielinie
p.o.	Oral (<i>per os</i>)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
R	Lenalidomid

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
rHuPH20	Rekombinante Humane Hyaluronidase (Recombinant Human Hyaluronidase)
R-ISS	Revised International Staging System
RR	Relatives Risiko
SAE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
sARR	Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction)
s.c.	Subkutan
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMDs	Standardisierten Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SWOG	South-West Oncology Group
t(4;14), t(14;16)	Translokation zwischen den Chromosomen 4 und 14 bzw. 14 und 16
SZT	Stammzelltransplantation
TEAE	Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)

Abkürzung	Bedeutung
v. a.	Vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
VCd	Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response)
≥VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser
VRd	Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
z. B	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System der EMA (CTIS) und dem Arzneimittel-Informationssystem (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 54767414MMY3014 (Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason vs. Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason, NCT03710603, im Folgenden “PERSEUS“) bewertet. Die Studie PERSEUS 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 Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 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. Infrage kommende Studien liefern Ergebnisse in mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend

sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

4.1.4 Informationssynthese und -analyse

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

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) und der sich anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid (D-R) im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich mit der zVT Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) und der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (R) bewertet. Folgende Endpunkte werden in der Studie PERSEUS erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression
 - Ansprechraten
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - MRD-Negativitätsrate (MRD: Minimal Residual Disease, Minimale Resterkrankung)
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate
 - Dauer der MRD-Negativität
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - EuroQol-5 Dimensions Questionnaire 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 – Multiple Myeloma 20 (EORTC QLQ-MY20) – Symptomskalen
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für die Studie PERSEUS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse aus dem 1. Datenschnitt (01.08.2023) berichtet und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von D-VRd ergibt sich für die Teilsequenz aus den Endpunkten, die am Ende der intensiven Behandlungsphase aus Induktion, Hochdosistherapie

mit sich anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und Konsolidierung erhoben werden (Gesamtschau Teilsequenz). In die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Therapiesequenz fließen die Ergebnisse zu langfristigen Therapiezielen ein, die sich für die gesamte Therapiesequenz einschließlich der Phase der Erhaltungstherapie mit D-R ergeben (Gesamtschau Gesamtsequenz).

4.1.6.1 Teilsequenz

Gemäß S3-Leitlinie besteht das Therapieziel der Induktion vor einer Hochdosis-Chemotherapie und ASZT sowie der anschließenden Konsolidierung darin, Patienten in den Zustand einer möglichst tiefen Remission zu bringen. Der Therapieerfolg in der Teilsequenz ist prinzipiell limitiert durch die Toxizität der Hochdosis-Chemotherapie und der Verträglichkeit der Induktions- und Konsolidierungstherapie. Der Zusatznutzen der Teilsequenz ergibt sich aus dem Erreichen des bewertungsrelevanten Endpunktes des *Kompletten Ansprechens oder besser* ($\geq CR = sCR + CR$; im Folgenden als *Ansprechen $\geq CR$* abgekürzt) – *Teilsequenz*, gestützt durch den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* sowie den patientenrelevanten Endpunkten *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* und *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz*.

4.1.6.1.1 Morbidität

Neben den präspezifizierten Endpunkten des *Ansprechens* und der *MRD-Negativitätsrate* zum Ende der Konsolidierungstherapie werden in der Kategorie Morbidität die patientenberichteten Erhebungsinstrumente VAS des EQ-5D sowie EORTC QLQ-C30 erhoben, sowie die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* bestimmt.

Komplettes Ansprechen zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum Ende der Konsolidierungstherapie für den bewertungsrelevanten Endpunkt *Ansprechen $\geq CR$ – Teilsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd (44,5% vs. 34,7%; OR=1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0078).

MRD-Negativitätsrate zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum Ende der Konsolidierungstherapie für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd. Im Interventionsarm erreichen mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer bereits zum Ende der Konsolidierung den Status der frühen MRD-Negativität zusammen mit einem tiefen Ansprechen im Verlauf der Studie, im Vergleichsarm sind es rund ein Drittel der Studienteilnehmer (57,5% vs. 32,5%; OR=2,79 [2,06; 3,78]; p<0,0001). Die Ergebnisse zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* werden ergänzend dargestellt.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum Ende der Konsolidierungstherapie für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd. Das Risiko eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen zu müssen ist während der intensiven Behandlungsphase der Induktions- und Konsolidierungstherapie vor und nach ASZT um 65% niedriger als unter Behandlung mit VRd (HR=0,35 [0,16; 0,79]; p=0,0110). Im D-VRd-Arm beginnen 8 Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie, im VRd-Arm 2.

EQ-5D VAS bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die VAS des patientenberichteten generischen Erhebungsinstruments *EQ-5D* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten Minimal klinisch bedeutsamen Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 10 Punkten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit D-VRd gegenüber der Behandlung mit VRd im Hinblick auf die *Verschlechterung von Dyspnoe* und *Appetitlosigkeit*. Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die *Verschlechterung von Appetitlosigkeit* ist vorübergehend, getrieben durch die intensive Behandlungsphase der Induktion, Hochdosischemotherapie, ASZT und Konsolidierung. Für die Gesamtsequenz zeigt sich für die *Verschlechterung von Appetitlosigkeit* kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelom-assoziierte Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der Symptomskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

4.1.6.1.2 Mortalität bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die Mortalität in der Therapiephase aus Induktion, Hochdosis-Chemotherapie, ASZT und Konsolidierung beruht auf frühen Krankheitsprogressionen, der Verträglichkeit der Induktionstherapie sowie der Toxizität der Hochdosis-Chemotherapie.

In der Betrachtung für die Teilsequenz ist das Ergebnis für den Endpunkt *Gesamtüberleben – Teilsequenz* nahe der statistischen Signifikanzgrenze (7 Ereignisse im D-VRd-Arm vs. 16 im VRd Arm (HR=0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0638)).

4.1.6.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten

Endpunkten basierend auf dem *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sowie dem *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* abgeleitet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstrumentes *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten weder für die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* noch für eine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstrumentes *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

4.1.6.1.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein signifikanter Unterschied in der *Gesamtrate von Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* zuungunsten der Therapie mit D-VRd gegenüber VRd. Gleichzeitig zeigt sich in der *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit D-VRd gegenüber der Behandlung mit VRd. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines schweren UE im Interventionsarm um 47% erhöht ist, ist die Wahrscheinlichkeit, bereits während der intensiven Behandlungsphase der Induktions- und Konsolidierungstherapie vor und nach ASZT die Therapie mit D-VRd abzubrechen, um 60% geringer im Vergleich zur Therapie mit VRd.

Darüber hinaus zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten in den Gesamtraten von *Gesamt UE*, *Schwerwiegenden UE*, und *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT) bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Alle statistisch signifikanten Ergebnisse für die UE auf Ebene der SOC und PT bis zum Ende der Konsolidierungstherapie finden sich in Tabelle 4-1.

UE von besonderem Interesse bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Alle statistisch signifikanten Ergebnisse für die *UE von besonderem Interesse*, sowie die Ergebnisse zu den *UE von besonderem Interesse* zur systemischen Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction, sARR) und zu *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion* (Infusion-Related Reactions, IRR) und *Reaktionen an der Injektionsstelle* (Injection Site Reaction, ISR), die nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erhoben wurden, finden sich in Tabelle 4-1.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Im Endpunkt *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* zeigt sich eine bedeutsame Vermeidung von relevanten Nebenwirkungen zum Vorteil der Kombination mit Daratumumab.

Die mit Daratumumab assoziierbaren unerwünschten Ereignisse während der Teilsequenz aus Induktion, ASZT und Konsolidierung entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind im Allgemeinen gut behandelbar. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen. Auch bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT zeigen sich mit der *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Leukopenie* im D-VRd-Arm drei signifikant gehäuft auftretende PT zuungunsten der Therapie mit D-VRd, die sich auch in den Ergebnissen für die *PT-Aggregationen Zytopenie, Neutropenie* und *Thrombozytopenie* für die *UE von besonderem Interesse* widerspiegeln. Diese Nebenwirkungen, die den statistisch signifikanten Unterschied in der *Gesamtrate von Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zuungunsten von D-VRd treiben, sind allesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab zuzuordnen und haben in der Studie PERSEUS nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen zuungunsten des Behandlungsarms mit D-VRd geführt. Zudem zeigt sich bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren SOC und PT ein signifikant vermindertes Auftreten von Ereignissen des PT *Ermüdung* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd.

4.1.6.1.5 Subgruppenanalysen

In der Studie PERSEUS liegen vereinzelt Hinweise für eine Interaktion in Endpunkten vor. Es ist allerdings kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, so dass von falsch-positiven Ergebnissen aufgrund multiplen Testens auszugehen ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Insgesamt ergeben sich daher keine Gründe, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer

Subgruppe rechtfertigen. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zVT. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation der Studie PERSEUS abgeleitet.

4.1.6.1.6 Gesamtschau Teilsequenz

Das leitlinienkonforme Therapieziel eines tiefen Ansprechens wird signifikant häufiger unter der Kombination mit Daratumumab erzielt. So erreichen signifikant mehr Patienten MRD-Negativität und ein mindestens vollständiges Ansprechen (57,5% vs. 32,5%, OR=2,79 [2,06; 3,78]; $p < 0,0001$).

Die damit belegte hohe Wirksamkeit der Daratumumab-Kombination in der frühen Therapiephase aus Induktion, Hochdosis-Chemotherapie, ASZT und Konsolidierung ist konsistent dazu, dass signifikant weniger Patienten bis zum Ende der Konsolidierung eine neue Myelomtherapie beginnen müssen bzw. signifikant weniger Patienten die Therapie abbrechen müssen: So zeigt zum einen der Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz*, dass signifikant weniger Patienten unter der Daratumumab-Kombination die Therapie abbrechen müssen und zum anderen die Auswertung des Endpunkts *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz*, dass weniger Patienten früh auf eine neue Therapie wechseln müssen. Konsistent dazu besteht ein numerischer Vorteil in der Mortalität nahe der Signifikanzgrenze. Somit erreichen unter der Kombination mit Daratumumab mehr Patienten die Phase der Erhaltungstherapie.

Die Vorteile in der Morbidität und Sicherheit werden dabei nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit in Frage gestellt. Zwar besteht ein Unterschied in der *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* zuungunsten von D-VRd, der durch Nachteile in den PT *Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie* getrieben wird. Es zeigt sich jedoch keine Erhöhung schwerwiegender Infektionen. In den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität ergibt sich eine *Verschlechterung von Dyspnoe und Appetitlosigkeit*. Der Nachteil in der *Verschlechterung von Appetitlosigkeit* ist nach der intensiven Therapiephase aus Induktion, Hochdosischemotherapie, ASZT und Konsolidierung nicht mehr festzustellen. Im Studienverlauf liegt der mittlere Score für *Dyspnoe* bei den Studienteilnehmern im D-VRd-Arm bei zwischen rund 10 und 20 Punkten, im VRd-Arm zwischen 9 und 18 Punkten. Die *Dyspnoe* hat in beiden Armen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad und entspricht dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (1). Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Nachteile in der Verträglichkeit sind daher nicht derart, dass sie den Zusatznutzen durch die hohe Wirksamkeit und Sicherheit der Daratumumab-Kombination in Frage stellen können.

Die höhere Wirksamkeit und Sicherheit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der Daratumumab-Kombination führt für signifikant weniger Patienten zu *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*. Darin besteht eine relevante und bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Der patientenrelevante Vorteil in der Sicherheit der Daratumumab-Kombination wird gestützt durch den numerischen Vorteil in der Mortalität.

In der Gesamtschau aller Endpunkte ergibt sich in der Teilsequenz ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Kombination aus D-VRd.

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

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
<i>Gesamtbewertung</i> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Mortalität</i>
Gesamtüberleben
NA vs. NA HR=0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0638
<i>Morbidität</i>
Komplettes Ansprechen oder besser (\geqCR=sCR+CR)
44,5% vs. 34,7% OR=1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0078
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geqVGPR=sCR+CR+VGPR)
91,0% vs. 82,2% OR=2,20 [1,40; 3,47]; p=0,0005
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geqVGPR)
1,97 vs. 2,46 Monate HR=1,27 [1,09; 1,48]; p=0,0025
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR)
1,02 vs. 1,05 Monate HR=1,17 [1,00; 1,35]; p=0,0457
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5} – Population mit \geqCR
57,5% vs. 32,5% OR=2,79 [2,06; 3,78]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. NA HR=0,35 [0,16; 0,79]; p=0,0110
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert \geq15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
12,09 vs. NA Monate HR=1,63 [1,27; 2,09]; p=0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
15,01 vs. NA Monate HR=1,34 [1,04; 1,72]; p=0,0216
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Items – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Verträglichkeit</i>
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
1,02 vs. 4,67 Monate HR=1,47 [1,23; 1,75]; p<0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA HR=0,40 [0,17; 0,91]; p=0,0294
Statistisch signifikante SOC
<i>SOC Psychiatrische Erkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,38 [1,05; 1,81]; p=0,0186
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Gesamt UE 1,45 vs. 9,10 Monate HR=1,65 [1,36; 2,00]; p<0,0001
<i>SOC Herzerkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,74 [1,06; 2,85]; p=0,0274

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 7,39 vs. NA Monate HR=1,91 [1,53; 2,38]; p<0,0001
Statistisch signifikante PT
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> Gesamt UE 9,69 vs. NA Monate HR=2,21 [1,72; 2,83]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 13,37 vs. NA Monate HR=1,71 [1,31; 2,22]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,40 [1,15; 5,01]; p=0,0203
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,20 [1,17; 8,75]; p=0,0231
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=9,90 [1,27; 77,33]; p=0,0288
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,70 [1,50; 9,14]; p=0,0045
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,68 [1,00; 2,81]; p=0,0493
SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,63 [1,17; 2,27]; p=0,0040

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=0,70 [0,49; 0,99]; p=0,0421
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=2,37 [1,79; 3,14]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 14,52 vs. NA Monate HR=2,02 [1,42; 2,88]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=5,40 [1,20; 24,36]; p=0,0283
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=0,21 [0,06; 0,72]; p=0,0132
Statistisch signifikante UE von besonderem Interesse
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Gesamt UE 1,64 vs. 9,23 Monate HR=1,57 [1,29; 1,90]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 8,31 vs. NA Monate HR=1,87 [1,50; 2,34]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> Gesamt UE 8,54 vs. NA Monate HR=1,98 [1,58; 2,49]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 11,56 vs. NA Monate HR=2,06 [1,60; 2,65]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 13,37 vs. NA Monate HR=1,71 [1,31; 2,22]; p<0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 14,52 vs. NA Monate HR=2,02 [1,42; 2,88]; p<0,0001
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs.: versus; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; HR: Hazard Ratio; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); OR: Odds Ratio; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma 20; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term).

4.1.6.2 Gesamtsequenz

4.1.6.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt mit einer medianen Follow-up Zeit von rund 47,5 Monaten in beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt *Gesamtüberleben – Gesamtsequenz* zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit ist in beiden Studienarmen nicht erreicht.

4.1.6.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird für die gesamte Therapiesequenz über den Endpunkt *Zeit bis zur nächsten Myelomtherapie – Gesamtsequenz* hergeleitet, unterstützt durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz*. Zudem wird der klinisch relevante Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* dargestellt.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Die Entscheidung zur Einleitung einer Folgetherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem eine belastende Symptomatik als aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung unmittelbar drohend anzunehmen ist. Diese drohende Symptomatik ist der Grund für die Einleitung der Rezidivtherapie. Die Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen oder Komplikationen ist eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zur Behandlung mit VRd-R. Das Risiko aufgrund drohender schwerwiegender Symptome eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen zu müssen ist unter Behandlung mit D-VRd-D-R 69% niedriger als unter Behandlung mit VRd-R (HR=0,31 [0,21; 0,46]; p<0,0001). Im Interventionsarm beginnen 33 Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie, im Vergleichsarm 95. Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie ist damit in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Limitationen in der Operationalisierung des Endpunkts *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* werden in der Aussagewahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Anhaltende MRD-Negativitätsrate

Es kann angenommen werden, dass zukünftig das therapeutische Vorgehen zu spezifizierten Therapiezeitpunkten vom Ergebnis der MRD-Bestimmung geleitet wird. Durch diesen patientenindividuellen Ansatz wird eine erhebliche Verbesserung der Chancen auf eine funktionelle Heilung des Multiplen Myeloms gesehen. Hervorzuheben sind diesbezüglich die Patienten, die eine anhaltende MRD-Negativität erreichen.

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate - Gesamtsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zur Behandlung mit VRd-R.

Die Wahrscheinlichkeit eine anhaltende MRD-Negativität zu erreichen ist unter Behandlung mit D-VRd-D-R mehr als doppelt so hoch wie unter Behandlung mit VRd-R. Dies führte auch dazu, dass im Interventionsarm nach mindestens zweijähriger Erhaltungstherapie mit D-R und mindestens 12 Monate anhaltender MRD-Negativität 65% der Studienteilnehmer MRD-gesteuert Daratumumab absetzen konnten. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz* werden ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt im Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit D-VRd-D-R gegenüber dem Vergleichsarm mit VRd-R unabhängig von der zytogenetischen Risikogruppe. Es ergibt sich ein erheblicher Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 58%. Das geschätzte 4-Jahres-PFS liegt im D-VRd-D-R-Arm bei 84,3% und bei 67,7% im VRd-R-Arm. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* werden ergänzend dargestellt.

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Erhebungsinstruments *EQ-5D* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber der Behandlung mit VRd-R im Hinblick auf die *Verschlechterung von Dyspnoe*. Für alle weiteren *Symptomskalen* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.4.2.1.6 bereits erläutert, hat die *Dyspnoe* in beiden Studienarmen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit D-VRd-D-R könnte zudem durch den Einfluss der COVID-19 Pandemie begründet sein. Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit D-VRd-D-R haben ein höheres Risiko, an Infektionen zu erkranken. Das gehört zum bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab. In der Studie PERSEUS erkrankten erwartungsgemäß auch mehr Studienteilnehmer im D-VRd-D-R-Arm an COVID-19, eine Infektion, die auch eine Verschlechterung von Dyspnoe zur Folge haben kann. Die Studie PERSEUS hatte zum Zeitpunkt der Hochphase der COVID-19-Pandemie vor der Verfügbarkeit von Impfstoffen und/oder Behandlungen gerade vollständig rekrutiert und war

im vollen Gange. Demgegenüber wurde die Studie GRIFFIN deutlich weniger durch die COVID-19 Pandemie beeinflusst. Zum Zeitpunkt des COVID-19-Ausbruchs befanden sich bereits alle Studienteilnehmer der Studie GRIFFIN in der Phase der Erhaltungstherapie und etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte ihre Studienbehandlung gemäß Protokoll bereits abgeschlossen. In der Studie GRIFFIN zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der *Verschlechterung von Dyspnoe* (2).

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelom-assoziierte Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der *Symptomskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

4.1.6.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten weder für die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* noch für eine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

Die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

4.1.6.2.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Gesamtrate* von *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz*, zuungunsten der Therapie mit D-VRd-D-R gegenüber VRd-R. Gleichzeitig zeigt sich in der *Gesamtrate* von *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber der Behandlung mit VRd-R. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines schweren UE im Interventionsarm um 36% erhöht ist, ist die Wahrscheinlichkeit, die Therapie mit D-VRd-D-R abzubrechen, um 64% geringer im Vergleich zur Therapie mit VRd-R.

Darüber hinaus zeigt sich bis zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten in den *Gesamtraten* von *Gesamt UE, Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

Alle statistisch signifikanten Ergebnisse für die UE auf Ebene der SOC und PT in der Gesamtsequenz finden sich in Tabelle 4-2.

UE von besonderem Interesse

Alle statistisch signifikanten Ergebnisse für die *UE von besonderem Interesse*, sowie die Ergebnisse zu den *UE von besonderem Interesse sARR und IRR* und *Reaktionen an der Injektionsstelle*, die nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erhoben wurden, finden sich in Tabelle 4-2.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit (Gesamtsequenz)

Die unerwünschten Ereignisse zum 1. Datenschnitt entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind im Allgemeinen gut behandelbar. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen. Auch bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT zeigen sich mit der *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* im D-VRd-D-R-Arm drei signifikant gehäuft auftretende PT, sowie übergeordnet auch für die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, zuungunsten der Therapie mit D-VRd-D-R, die sich auch in den Ergebnissen für die *PT-Aggregationen Zytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* für die *UE von besonderem Interesse* widerspiegeln. Diese Nebenwirkungen sind allesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab zuzuordnen und haben in der Studie PERSEUS nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen geführt.

Zudem zeigt sich bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT ein signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen des *PT Pneumonie*, sowie der *PT-Aggregation COVID-19*. Im Gegensatz zum Zeitraum des Beginns der COVID-19-Pandemie, der vollständig innerhalb der laufenden Studie PERSEUS lag, gibt es inzwischen Leitlinien für das Management von COVID-19 und assoziierten Nebenwirkungen, wie Pneumonien. Eine Impfung gegen COVID-19 kann Patienten inzwischen vor schweren Verläufen schützen. Darum sind im Behandlungsalltag in der Behandlung mit D-VRd-D-R keine gehäuft schweren oder schwerwiegenden COVID-19-Nebenwirkungen mehr zu erwarten.

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt darüber hinaus ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zuungunsten des Behandlungsarms mit D-VRd-D-R, der v.a. durch die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dazugehöriger PT getrieben wird. Demgegenüber kommt es im D-VRd-D-R-Arm statistisch signifikant seltener zu *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* als im VRd-R-Arm, sowohl in der *Gesamtrate*, als auch in den *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen des Nervensystems*, sowie der *PT-Aggregation Zytopenie*.

4.1.6.2.5 Subgruppenanalysen

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

4.1.6.2.6 Gesamtschau Gesamtsequenz

Die Ergebnisse zum *Progressionsfreien Überleben – Gesamtsequenz* und zur *anhaltenden MRD-Negativität – Gesamtsequenz* (64,8% vs. 29,7%, OR=4,42 [3,22; 6,08]; $p < 0,0001$) belegen, dass die Therapie mit der Daratumumab-Kombination in der Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie von Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, für mehr Patienten zu einer langen und tiefen Remission ohne Symptome der Erkrankung führen kann. Konsistent dazu ist die signifikante Verzögerung einer nachfolgenden Myelomtherapie im Daratumumab-Arm der Studie PERSEUS, worin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu sehen ist. Zudem ergibt sich ein patientenrelevanter Vorteil aus dem signifikant geringeren Risiko für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* unter der Daratumumab-Kombination.

Nachteile der Therapie mit Daratumumab ergeben sich aus einer erhöhten *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die durch die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dazugehöriger PT getrieben wird, jedoch nicht zu einem Nachteil in der

Lebensqualität führen. In den patientenberichteten Symptomskalen zeigen sich abgesehen von *Dyspnoe* ebenfalls keine Nachteile. Die *Dyspnoe* hat in beiden Armen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad. Die Nachteile in der Verträglichkeit führen nicht zu einer Herabstufung des Vorteils der Daratumumab-Kombination in der Morbidität und Sicherheit.

In der Gesamtschau besteht ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Gesamtsequenz

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<i>Gesamtbewertung</i> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Mortalität</i>
Gesamtüberleben
NA vs. NA HR=0,73 [0,47; 1,14]; p=0,1684
<i>Morbidität</i>
Progressionsfreies Überleben
NA vs. NA HR=0,42 [0,30; 0,59]; p<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression
NA vs. NA HR=0,36 [0,24; 0,53]; p<0,0001
Komplettes Ansprechen oder besser (\geqCR=sCR+CR)
87,9% vs. 70,1% OR=3,13 [2,11; 4,64]; p<0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geqVGPR)
95,2% vs. 89,3% OR=2,40 [1,33; 4,35]; p=0,0029
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (\geqVGPR)
1,94 vs. 2,09 Monate HR=1,25 [1,06; 1,46]; p=0,0060
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR)
1,02 vs. 1,05 Monate HR=1,18 [1,01; 1,37]; p=0,0362
Dauer des Ansprechens
NA vs. NA HR=0,34 [0,22; 0,50]; p<0,0001
Dauer des Ansprechens (\geqCR)
NA vs. NA HR=0,40 [0,24; 0,67]; p=0,0005

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5} – Population mit \geqCR
75,2% vs. 47,5% OR=3,40 [2,47; 4,69]; p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate Schwellenwert 10^{-5} – Population mit \geqCR
64,8% vs. 29,7% OR=4,42 [3,22; 6,08]; p<0,0001
Dauer der MRD-Negativität
NA vs. NA HR=0,33 [0,19; 0,56]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. NA HR=0,31 [0,21; 0,46]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert \geq15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
21,06 vs. 37,32 Monate HR=1,38 [1,11; 1,70]; p=0,0031
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Items – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Verträglichkeit</i>
Gesamt UE (ergänzend dargestellt)
0,26 vs. 0,26 Monate HR=1,16 [0,99; 1,35]; p=0,0602

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
1,02 vs. 4,67 Monate HR=1,36 [1,16; 1,59]; p=0,0002
Schwerwiegende UE
26,81 vs. 40,51 Monate HR=1,14 [0,93; 1,40]; p=0,2172
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)
NA vs. NA HR=1,03 [0,79; 1,34]; p=0,8340
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA HR=0,34 [0,22; 0,51]; p<0,0001
Statistisch signifikante SOC
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Gesamt UE 5,29 vs. 6,77 Monate HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Gesamt UE 1,41 vs. 9,10 Monate HR=1,46 [1,23; 1,73]; p=0,0001
<i>SOC Herzerkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,65 [1,09; 2,51]; p=0,0185
<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR von 0,37 [0,14; 0,95]; p=0,0379
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 7,59 vs. 15,64 Monate HR=1,54 [1,29; 1,85]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,12 [0,03; 0,53]; p=0,0050

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,09 [0,01; 0,73]; p=0,0244
SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,33 [0,11; 0,93]; p=0,0358
Statistisch signifikante PT
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,54 [1,04; 2,29]; p=0,0309
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,55 [1,04; 2,32]; p=0,0322
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> Gesamt UE 9,69 vs. 16,76 Monate HR=1,46 [1,21; 1,75]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 44,12 Monate vs. NA HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,16 [1,15; 4,06]; p=0,0168
SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,15 [1,18; 14,56]; p=0,0264
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,42 [1,26; 9,27]; p=0,0157

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,10 [1,17; 14,39]; p=0,0278
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=0,40 [0,17; 0,98]; p=0,0461
SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,59 [1,01; 6,62]; p=0,0471
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,52 [1,07; 2,16]; p=0,0182
SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,60 [1,16; 2,20]; p=0,0043
SOC <i>Herzkrankungen – PT Sinustachykardie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,71 [1,03; 21,53]; p=0,0455
SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,35 [1,46; 7,68]; p=0,0044
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 12,22 vs. 24,90 Monate HR=1,47 [1,20; 1,79]; p=0,0002
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie</i> Schwerwiegende UE NA vs. NA HR=1,76 [1,04; 2,99]; p=0,0360
UE von besonderem Interesse
<i>sARR und IRR</i> Gesamt UE NA 6,0%
<i>sARR und IRR</i> Schwerwiegende UE NA 1,1%
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA 5,4%
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Gesamt UE 1,61 vs. 9,23 Monate HR=1,38 [1,16; 1,64]; p=0,0002
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 8,31 vs. 15,77 Monate HR=1,52 [1,27; 1,82]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0069
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> Gesamt UE 8,54 vs. 14,75 Monate HR=1,47 [1,23; 1,77]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 10,28 vs. 22,14 Monate HR=1,49 [1,23; 1,80]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 44,12 Monate vs. NA HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<i>PT-Aggregation Lymphopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe oben)</i> <i>Gesamt UE</i> 5,29 vs. 6,77 Monate HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173
<i>PT-Aggregation COVID-19</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA HR=2,18 [1,00; 4,74]; p=0,0497
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason; vs.: versus VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; HR: Hazard Ratio; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); OR: Odds Ratio; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core – 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions).

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 des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Patientenpopulation

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

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der monoklonale Antikörper Daratumumab in der 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.

Vergleichstherapie

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.

Johnson & Johnson folgt dem G-BA in der Benennung der zVT und sieht zudem auch die Induktionstherapie aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) als Teil der zVT an, wie im Folgenden begründet wird.

Bei der Festlegung der zVT ist „auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde“, abzustellen. Als zVT oder als Teil der zVT kann der G-BA ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.“

VRd gehört in Deutschland zum Standard in der Regelversorgung und klinischen Forschung

Die Induktionstherapie mit VRd gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (3) zu den empfohlenen Therapien. Klinische Experten, auch in Deutschland, bezeichnen das Regime als Standardtherapie im gegenständlichen Anwendungsgebiet (4-6).

In Deutschland laufenden oder kürzlich abgeschlossenen Studien im Anwendungsgebiet wird VRd als Komparator eingesetzt, wohingegen andere Bortezomib-basierte Dreifachkombinationen oder die bereits zugelassene Vierfachkombination von Daratumumab

mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) nicht als Komparator eingesetzt werden.

VRd ist eine bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet

In den aktuellen Leitlinien (3, 7) wird für die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, die Induktionstherapie mit Bortezomib-basierten Dreifachkombinationen empfohlen. Diese unterscheiden sich hinsichtlich des Sicherheits- und Toxizitätsprofils. Die Kombination Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (VCd) weist eine höhere Hämatotoxizität auf, wohingegen VTd durch eine höhere Neurotoxizität gekennzeichnet ist. Insbesondere wenn bereits eine periphere Polyneuropathie vorliegt oder ein hohes Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, wie z. B. bei Diabetes mellitus oder Alkoholabusus, besteht, soll VTd nicht eingesetzt werden. Daher wird VRd in der Versorgung von nicht vorbehandelten ASZT-geeigneten Patienten bei Vorliegen eines eindeutig definierten Risikoprofils regelhaft in der Induktionstherapie vor der Stammzelltransplantation bevorzugt. Somit ist VRd gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nr. 3 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) eine Therapieoption innerhalb der zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt laut § 35a Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerfO (VerfO) des G-BA (8) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit). Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Studientyp

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 geeignet sind.

Intervention

Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, in denen Daratumumab in der Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason entsprechend der Fachinformation von Daratumumab verabreicht wurden.

Vergleichstherapie

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

- eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation,
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid.

Endpunkte

Zur datengestützten Bewertung des Zusatznutzen werden Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.3.1.

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 4-3 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-3: 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, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Daratumumab (9)
Intervention	E2	Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (9)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Dosierung	E3 Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gemäß der entsprechenden Dosierungsangaben in der Fachinformation von Daratumumab (9)	A3 Dosierung abweichend	Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab (9)
Vergleichstherapie	E4 Eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus Lenalidomid	A4 Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgesprächen mit dem G-BA vom 28.05.2018 (10) und vom 24.11.2021 (11) und unter Berücksichtigung der Ausnahmeregelung in § 6, Absatz 2, Satz 3 AM-NutzenV
Endpunkte	E5 Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • 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 (8)
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) (8)
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

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
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 (8)
Studienstatus	E9 Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A9 Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung

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

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.10.2024). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid[®] jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane-Filter* verwendet (12, 13). Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/>), das Suchportal der EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie das Arzneimittel-Informationssystem des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (AMIce; [https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/ node.html](https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/node.html)) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Daratumumab durchsucht (Suchzeitpunkt: 02.10.2024 bzw. 09.10.2024).

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP verzichtet werden (14).

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 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.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 09.10.2024). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Daratumumab) und der Handelsname (Darzalex®) sowie die Produktbezeichnung (HuMax-CD38; HuMaxCD38) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Daratumumab mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die gescreenten Nutzenbewertungsverfahren mit den zugehörigen Vorgangsnummern, welche keine als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachteten RCT enthalten, sind in Anhang 4-D aufgeführt. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-9 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in

Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Register- eintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene, gemäß der 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 Verzerrungspotentials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und der behandelnden Personen ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wird die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen- und nachträglichen 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 Intention to treat (ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C: Ergebnissicherheit

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

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.

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

4.2.5.3 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie PERSEUS werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Studienteilnehmer in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Gewicht

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

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Serum-freie Leichtketten (Free Light Chains, FLC)-Bestimmung
- Art der messbaren Erkrankung
- Diagnose Multiples Myelom
- CRAB-Kriterien [Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (**R**enal insufficiency), Anämie (**A**nemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (**b**one lesions)]
- Biomarker für Malignität
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)-Stadium (basierend auf einer Kombination aus Serum β 2-Mikroglobulin und Albumin)
- ISS-Stadium gemäß den überarbeiteten Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (ISS-Stadium + Vorhandensein von chromosomalen Abnormalitäten von t(4; 14), t(14; 16), oder del17p beurteilt mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation, FISH)/Karyotyp Testung + Serum Laktatdehydrogenase (LDH) zu Baseline (R-ISS-Stadium)
- Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung
- Anzahl der lytischen Knochenläsionen
- Vorliegen einer diffusen myelombedingten Osteopenie
- Anzahl der extramedullären Plasmazytome
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)
- Zytogenetisches Risiko

4.2.5.3.1 Patientenrelevanz, Validierung und Operationalisierung der erhobenen Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (15). 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 (16). Klinisch ist zur Einordnung des Nutzens entscheidend, welche indikationsspezifischen therapeutischen Ziele erreicht werden sollen.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - PFS
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression
 - Ansprechraten
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Dauer des Ansprechens
 - MRD-Negativitätsrate
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate
 - Dauer der MRD-Negativität
 - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
 - EQ-5D VAS
 - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen
 - EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen
 - EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen
- **Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse

4.2.5.3.1.1 Mortalität

4.2.5.3.1.1.1 Gesamtüberleben

Operationalisierung

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein zentrales Therapieziel der Onkologie dar (3, 16, 17). In der Erstlinienbehandlung von Patienten mit Multiplen Myelom ist es allerdings ethisch nicht vertretbar, Studienergebnisse primär auf diesem Wirksamkeitsendpunkt beruhen zu lassen, da es inzwischen mehr als zehn Jahre dauert, um hier reife Daten zu generieren.

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.

4.2.5.3.1.2 Morbidität

4.2.5.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Progression

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. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien.

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 (3, 17) und wird von regulatorischen Behörden als primärer Studienendpunkt in klinischen Studien in der Onkologie anerkannt (18, 19).

Die klinische Relevanz ist gegeben, da unbehandelte bzw. unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden (20). 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 (21).

Auch die *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist ein in vielen Studien verwendeter und akzeptierter Endpunkt. Er wird wie das *Progressionsfreie Überleben* vielfach erhoben, um das Gesamtüberleben beim Multiplen Myelom zu prognostizieren (22). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression ein wichtiger Parameter für die Kontrolle der Therapie. Das damit bestimmbare Fortschreiten der Erkrankung ist ein Indikator bei der Überprüfung, ob eine Rezidivtherapie erforderlich ist.

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist unumstritten ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt. 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 (23).

Die Ergebnisse zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* und zum Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* – als einer Komponente davon – werden im vorliegenden Dossier

ergänzend dargestellt, jedoch nicht für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) oder durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (24, 25) 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.

4.2.5.3.1.2.2 Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Therapielandschaft für das Multiple Myelom erheblich verändert (26-28). Es können mit neuen Therapien immer öfter Langzeitremissionen erreicht werden, wodurch die ursprüngliche rein palliative Therapieintention bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in Frage gestellt wird (27, 28). Als Resultat dieser immer besseren Therapieergebnisse wird in der Literatur und im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse zunehmend die Chance auf „Heilung“ im Multiplen Myelom diskutiert (27-29).

Das Ziel der Therapie ist bei symptomatischen Patienten das möglichst schnelle Erreichen eines Zustands ohne krankheitsbedingte Symptomatik und das Aufrechterhalten dieses Zustands in Form einer Langzeitremission. Er wird klinisch durch ein tiefes Ansprechen abgebildet. Patienten in einer Langzeitremission haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung und es tritt keine klinische Symptomatik auf. Dies entspricht einem kurativen Zustand, was unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis darstellt.

Aus Langzeit-Studien mit Daratumumab-basierten Therapien bei Erstlinienpatienten mit Multiplem Myelom liegen Ergebnisse vor, aus denen hervorgeht, dass Langzeitremission ohne sichtbare Anzeichen einer Erkrankung ein erreichbares Therapieziel ist:

a) Langzeitremission über 5 Jahre in der Studie ALCYONE

Die Studie ALCYONE (NCT02195479) ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie, mit neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom, die nicht für eine ASZT geeignet waren. Aus der Studie liegen Langzeitdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren vor, wonach ca. 19% der Patienten unter der Daratumumab-Kombination eine Langzeitremission erreicht haben (30). Die Langzeitremission ist definiert als mindestens komplette Remission über einen Zeitraum von 5 Jahren oder mehr.

b) Komplette Remission und andauernde MRD-Negativität in der Studie CASSIOPEIA

Die Studie CASSIOPEIA (NCT02541383) ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen

Myelom, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Im ersten Teil der Studie wurde die Induktion und Konsolidierung der Kombinationen aus Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason mit der Kombination ohne Daratumumab verglichen. Der zweite Teil untersucht nach einer Re-Randomisierung Patienten in der Phase der Erhaltungstherapie. Vor kurzem wurden die finalen Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten veröffentlicht (31).

Ergebnisse aus beiden Teilen der Studie belegen die klinische Relevanz des tiefen Ansprechens in der frühen Therapiephase:

- In einer Landmark-Analyse ab dem Zeitpunkt nach Beendigung der Konsolidierung (100 Tage nach Stammzelltransplantation) wurden Vergleiche zwischen Patienten, die zum Ende der Konsolidierungstherapie mindestens eine komplette Remission und MRD-Negativität erreicht haben, und Patienten, die diesen Status nicht erreicht haben, unabhängig vom Behandlungsarm vorgenommen. Die Analyse zeigt einen signifikanten Effekt des tiefen Ansprechens auf das progressionsfreie Überleben (HR=0,22 [0,10; 0,48]; $p < 0,001$) (32), das sich in einen Überlebensvorteil übersetzt (31).
- Unter Induktion mit der Daratumumab-Kombination haben signifikant mehr Patienten ein mindestens komplettes Ansprechen und MRD-Negativität bis zum Ende der Konsolidierung erreicht (OR=2,06 [1,56;2,72], $p < 0,0001$) (32). Die Auswertung der finalen Daten hat weiterhin gezeigt, dass sich das häufigere tiefe Ansprechen bei signifikant mehr Patienten fortsetzt: Patienten, die in der ersten Phase eine Induktion mit der Daratumumab-Kombination erhalten haben, weisen in der Phase der Erhaltungstherapie signifikant häufiger eine dauerhafte MRD-Negativität von mindestens 1 Jahr (OR=2,37; $p < 0,0001$) bzw. 2 Jahren (OR=2,41; $p < 0,0001$) auf (33). Die Ergebnisse zeigen, dass ein tiefes Ansprechen in der Phase ‚Induktion/Konsolidierung‘ positiv auf das anhaltende tiefe Ansprechen in der späteren Therapiephase wirkt.

Operationalisierung

Der Endpunkt *Ansprechen* $\geq CR$ ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während der Studie ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) oder stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) gemäß den IMWG-Kriterien (24, 25) erreichen. Das jeweilige Ansprechen muss vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie erreicht werden. In diesem Dossier wird neben dem Endpunkt *Ansprechen* $\geq CR$ zusätzlich der Anteil der Studienteilnehmer dargestellt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation ein

- *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser* ($\geq VGPR = sCR + CR + VGPR$)
- *Gesamtansprechen* ($\geq PR = sCR + CR + VGPR + PR = ORR$)

erreicht haben.

Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Dokumentation eines bestätigten Ansprechens (PR oder besser) für Studienteilnehmer, 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.

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq CR* ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation eines Ansprechens \geq CR und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt.

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, eine möglichst tiefe Remission zu erreichen (3). 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 (3). 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.

Das Ansprechen ist maßgeblich für die Steuerung der Therapie sowie für die Prognosestellung, womit der Endpunkt insbesondere in der Erstlinientherapie von hoher klinischer Relevanz ist.

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist der Endpunkt „Ansprechen“ zum Ende der Konsolidierung daher zum Vergleich von Induktions- und Konsolidierungstherapien geeignet und heranzuziehen. Der Zusatznutzen, der sich aus einer Therapie in der ersten Phase der Therapie ergibt, lässt sich daher aus dem unmittelbar nach der Konsolidierung erhobenen klinisch relevanten Endpunkt des Ansprechens und der Zeit bis zum ersten Ansprechen bewerten.

Validität

Die Feststellung des Ansprechens erfolgt durch einen in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Somit ist die Feststellung des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

4.2.5.3.1.2.3 MRD-Negativitätsrate, anhaltende MRD-Negativitätsrate und Dauer der MRD-Negativität

Operationalisierung

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* 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, festgestellt durch eine Knochenmarkpunktion, eine MRD-Negativität und ein Ansprechen \geq CR erreichen.

Im Dossier dargestellt werden die

- MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5} Zellen (im Folgenden: MRD-Negativitätsrate)
- Anhaltende MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5} Zellen definiert als 2 aufeinanderfolgende MRD-Negativitäts-Ergebnisse gleich oder unterhalb von 10^{-5} Zellen, die mindestens 12 Monate voneinander entfernt liegen, ohne dass eine MRD-Positivität (10^{-4} Zellen oder höher) dazwischen festgestellt wird (im Folgenden: Anhaltende MRD-Negativitätsrate).

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 Next Generation Sequencing (NGS)-Untersuchung des Knochenmarkaspirats untersucht. Falls diese Methode nicht zur Verfügung steht oder einer anderen Methode wissenschaftlich unterlegen ist, können alternative Methoden zur Bewertung des MRD-Status verwendet werden.

Der Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dokumentation der MRD-Negativität bis zum Datum der ersten Dokumentation einer bestätigten Progression, des Todes aufgrund von Progression oder des Verlusts der MRD-Negativität (Schwellenwert von 10^{-4}), je nachdem, was zuerst eintritt, für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie den MRD-negativen Status erreicht haben.

Patientenrelevanz

Es besteht ein starker Expertenkonsens, dass der MRD-Status bei Messen des Ansprechens auf die Erstlinientherapie einen hohen prognostischen Stellenwert hat (3).

Das Erreichen einer *MRD-Negativität* ist ein prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein späteres Versterben. Patienten mit einem kompletten Ansprechen und dem Nachweis einer *MRD-Negativität* zeigen gegenüber Patienten mit einem kompletten Ansprechen ohne *MRD-Negativität* eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens (34-36). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (37, 38). Vor allem der Nachweis einer frühen *MRD-Negativität* korreliert als unabhängiger und bedeutender Prädiktor mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben (39).

Ein komplettes Ansprechen hat bereits eine deutliche prognostische Aussagekraft, was zu seinem heutigen Stellenwert und seiner klinischen Relevanz geführt hat. Die Leitlinienautoren führen aus, dass angenommen werden kann, dass zukünftig das therapeutische Vorgehen zu spezifizierten Therapiezeitpunkten vom Ergebnis der MRD-Bestimmung geleitet wird (3). In einer kürzlich erschienenen Publikation deutscher Experten wird die MRD-gesteuerte Intensivierung bzw. Deeskalation der Myelomtherapie diskutiert (40), eine Behandlungsstrategie, die auch in der gegenständlichen Studie PERSEUS untersucht wird (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Die Autoren schlussfolgern, dass dieser patientenindividuelle Ansatz die Chancen auf eine funktionelle Heilung des Multiplen Myeloms erheblich verbessern kann. Dabei heben sie die hohen Raten an anhaltender MRD-Negativität hervor, die v. a. Standardrisiko-Patienten mit Quadruplet-Induktionsregimen erreichen können (40).

In der Folge erlangt die Messung der MRD-Negativität zum Ende der intensiven Induktions- und ggf. Konsolidierungsphase, wie auch im weiteren Therapieverlauf sowohl aufgrund ihres Potentials hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapiesteuerung als auch aufgrund ihrer relevanten prognostischen Aussagekraft einen immer höheren Stellenwert. So wird die MRD-Negativität auch als primärer Endpunkt in der HD-7-Studie der deutschen Studiengruppe (German-Speaking Myeloma Multicenter Group, GMMG) erhoben (41). Aufgrund der noch fehlenden therapeutischen Konsequenz wird die routinemäßige Bestimmung des MRD-Status zusätzlich zur Tiefe des Ansprechens bisher noch nicht in deutschen Leitlinien empfohlen. Die Endpunkte MRD-Negativitätsrate, anhaltende MRD-Negativitätsrate und Dauer der MRD-Negativität werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Bei dem Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* handelt es sich um einen validen Endpunkt im Rahmen klinischer Studien.

4.2.5.3.1.2.4 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.

Patientenrelevanz

Nach dem Erreichen der bestmöglichen Remission ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Patienten, bei denen Symptomkontrolle und die Normalisierung myelombedingter Komplikationen erreicht wurden, den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüchen, Infektionen und die Gefahren eines anämischen Zustandes zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern. Die Klinik des Multiplen Myeloms kann sich patientenindividuell hinsichtlich der Geschwindigkeit des Fortschreitens, der jeweiligen Ausprägung und Lokalisation der Myelomherde im Körper und der Ausprägung der Symptomatik (z. B. Osteolysen, Nierenschädigung, Anämie oder Weichteilmanifestation) der Lokalisation von Läsionen (z. B. im Halswirbel, dem Schädel, in den Extremitäten), der

Patientenbelastung (Fatigue, psychische Belastung) und der z. T. lebensgefährdenden Komplikationen (z. B. Sepsis als Folge der erhöhten Infektanfälligkeit und Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand aufgrund von Hyperkalzämien) je Patient sehr unterscheiden.

Bei Vorliegen mindestens eines der in den CRAB-Kriterien festgelegten Grenzwerte liegen myelombedingte Endorganschäden vor, die gemäß S3 Leitlinie eine Behandlung indizieren (3). Die Leitlinie führt aus, dass zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression(3) die Entscheidung der erneuten Therapienotwendigkeit bzw. der Indikation zur Therapieumstellung getroffen werden muss. Eine direkte Therapieindikation sei laut Leitlinie gegeben bei einem klinischen Progress im Sinne der CRAB-Kriterien, extramedullärer Erkrankung oder einem schnellen Anstieg der Verlaufparameter in Serum und/oder Urin. 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 (42) 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 (42) 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 Ereignis dar, es handelt sich um eine valide Operationalisierung des Endpunktes und er wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus den vorgenannten Gründen wird aber keine Quantifizierung des Zusatznutzen vorgenommen.

4.2.5.3.1.2.5 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 (43), unter anderem für Deutschland (44).

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 Studienteilnehmer sind (jeweils vor anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler):

- Zyklus 1 Tag 1 (Induktionstherapie)
- Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie)
- vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4)
- Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie)
- Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression
- zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde)
- Follow-up-Phase
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression
 - nach Krankheitsprogression: alle 16 Wochen (± 14 Tage), zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, sowie 4 Wochen nach Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie.

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 (45). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (16), 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 (8) durchgeführt, die denjenigen im IQWiG Methodenpapier 7.0 (16) 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 (46). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (16).

Mit der *EQ-5D VAS* gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV (15) 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 (47)) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Validität

Das Erhebungsinstrument *EQ-5D* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (48). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (49). Der *EQ-5D* ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (50). 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. Dabei erhalten die Patienten die generischen Erhebungsinstrumente *EQ-5D* und Short Form (SF)-36 sowie einen krankheitsspezifischen Fragebogen (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (51). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test-/Retest-Reliabilität sowie die Responsivität. Durch die Validierungsstudie von König et al. (51) kann das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* als validiert angesehen werden. Dieses wird durch

Validierungsstudien in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (52), Ösophaguskarzinom (53)). Als generisches Instrument ist die EQ-5D VAS vom G-BA in den Beschlüssen von zahlreichen anderen hämatologischen Erkrankungen (z. B. Daratumumab (54)) bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden und ist als valide anzusehen.

4.2.5.3.1.2.6 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 (55).

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

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

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte). Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (56) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen höheren (besseren) Allgemeinen Gesundheitszustand, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau (56).

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 (Induktionstherapie)
- Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie)
- vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4)
- Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie)
- Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression
- zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde)
- Follow-up-Phase
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression

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 (45). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (16), 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 (57).

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 (8) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 7.0 (16) ab, bei denen zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

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 (46). Diese beeinträchtigen den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen.

Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (16).

Validität

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind ein etabliertes Instrument zur Messung von krankheitsspezifischen Symptomen, deren Validität in verschiedenen onkologischen Erkrankungen, unter anderem auch spezifisch in der Indikation des Multiplen Myeloms, bestätigt ist (58-60).

4.2.5.3.1.2.7 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 (56) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau (56).

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 (Induktionstherapie)
- Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie)
- vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4)
- Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie)
- Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression
- zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde)
- Follow-up-Phase
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression

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 (45). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (16), 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 (57). 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 (8) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 7.0 (16) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Patientenrelevanz

Patienten mit Multiplem Myelom leiden unter krankheitsspezifischer Symptomatik. Symptomatik gilt gemäß der VerFO des G-BA (8) 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.

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 wurde speziell für die Indikation des Multiplen Myeloms als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 entwickelt und validiert (61).

4.2.5.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.3.1.3.1 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 (Induktionstherapie)
- Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie)
- vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4)
- Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie)
- Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression
- zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde)
- Follow-up-Phase

- ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression
- ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression

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 (45). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (16), 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 (57). 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 (8) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 7.0 (16) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (15) 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, unter anderem auch spezifisch in der Indikation des Multiplen Myeloms, bestätigt ist (58-60).

4.2.5.3.1.3.2 EORTC QLQ-MY20

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 ist unter der Nutzenkategorie 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 (Induktionstherapie)
- Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie)
- vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4)
- Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie)
- Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression
- zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde)
- Follow-up-Phase
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression
 - ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression

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 (45). Dies ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 (16), 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 (57). 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 (8) sowie den Vorgaben im IQWiG Methodenpapier 7.0 (16) ab, bei der zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Responsekriterium in Höhe von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments verwendet wird.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (15) 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 (61) .

4.2.5.3.1.4 Verträglichkeit

4.2.5.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Die *Unerwünschten Ereignisse* 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, einschließlich der für die Mobilisierung und/oder ASZT verwendeten Arzneimittel, 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.

Für die Studienteilnehmer, die aufgrund einer anhaltenden MRD-Negativität Daratumumab absetzen, werden Ereignisse, die nach der letzten Daratumumab- oder Lenalidomid-Dosis und vor dem Datum der Wiederaufnahme von Daratumumab auftreten, nicht als unter Behandlung auftretend betrachtet.

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 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 (15).

Validität

Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Studienarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute (NCI) CTCAE. 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.

4.2.5.4 Analysepopulationen

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

- ITT-Population:
definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- Sicherheitspopulation:
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens einmal eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben.
- Population mit einem Ansprechen \geq PR:
definiert als die Population mit einem Ansprechen, die mindestens ein PR erreicht hat.
- Population mit einem Ansprechen \geq CR:
definiert als die Population mit einem Ansprechen, die mindestens ein CR erreicht hat.
- Population mit nachgewiesener MRD-Negativität und einem Ansprechen \geq CR: definiert als die Population mit einem Ansprechen, die mindestens ein CR und MRD-Negativität zum Schwellenwert 10^{-5} Zellen erreicht hat.

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

Tabelle 4-4: Analyse Populationen der Studie PERSEUS

Studienpopulation	D-VRd (N)	VRd (N)	Gesamt (N)	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	355	354	709	PFS, Ansprechrate, MRD-Negativitätsrate, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum ersten Ansprechen, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen, EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen, EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
Sicherheitspopulation	351	347	698	Verträglichkeit
Population mit Ansprechen \geq PR	343	332	675	Dauer des Ansprechens
Population mit Ansprechen \geq CR	312	248	560	Dauer des Ansprechens \geq CR
Population mit nachgewiesener MRD-Negativität und einem Ansprechen \geq CR	267	168	435	Dauer der MRD-Negativität
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); 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;; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response). Quelle: Statistischer Analyseplan 54767414MMY3014 (62) , Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 3 und Tabelle TEFTR01(63)				

4.2.5.4.1 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik der Hauptanalysen

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studie PERSEUS. 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 PERSEUS zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaborergebnissen für β 2-Mikroglobulin and Albumin) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko; definiert durch Anwesenheit der zytogenetischen Aberrationen del17p, t[4;14] oder t[14;16], gemäß Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening).

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* 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 Effektes 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 Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Endpunkte *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, *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 Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Auswertung der *Verträglichkeitsendpunkte* werden die Effektmaße OR (inkl. 95% -KI und p-Wert), RR (inkl. 95% -KI und p-Wert) und RD (inkl. 95% -KI und p-Wert) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berechnet. 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 Studienteilnehmer unter Risiko.

Alle Endpunkte in diesem Dossier werden für die **Gesamtsequenz** der Studie PERSEUS, bestehend aus einer Induktion und Konsolidierung mit D-VRd bzw. VRd und einer Erhaltung mit D-R bzw. R, dargestellt. Zusätzlich werden für die **Teilsequenz** der Studie PERSEUS, bestehend aus einer Induktion und Konsolidierung mit D-VRd bzw. VRd die präspezifizierten

Endpunkte zum Zeitpunkt post-Konsolidierung berichtet. Ergänzend werden *post hoc*-Analysen durchgeführt, um auch für die Teilsequenz alle Endpunkte vollständig zu berichten.

In diesen *post hoc*-Analysen werden für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität für jeden Studienteilnehmer sämtliche Erhebungen nur bis zu einem Tag vor dem Datum des ersten Tages der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) bzw. für die Erhebungen der *patientenberichteten Endpunkte* der Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich des Datums des ersten Tages der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) berücksichtigt (die Erhebungen der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgen jeweils vor Gabe der Medikation und somit vor der ersten Gabe der Erhaltungstherapie). Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, werden zu Tag 308 zensiert. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden. Für die Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit werden die Ereignisse berücksichtigt, die den Therapiephasen „Induktion“, „ASZT“ oder „Konsolidierung“ zugeordnet sind.

Auf diese Weise ist gewährleistet, dass nur die Effekte bis zur abgeschlossenen Konsolidierung gezeigt werden und die Beobachtungsdauern möglichst gleich sind. Die Auswertungen für diese Analysen werden analog zu den präspezifizierten Hauptanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 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

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.

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 4.2.5.6) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.7).

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

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

4.2.5.6 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.

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.

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.

In der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie PERSEUS werden im Statistischen Analyseplan präspezifiziert verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *PFS* durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den in diesem Dossier dargestellten primären Analyseergebnissen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden diese Sensitivitätsanalysen als nicht relevant angesehen und daher in dem vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt.

4.2.5.7 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 4.2.5.6 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

4.2.5.7.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie PERSEUS werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen. Die Tabelle 4-5 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der berichteten Endpunkte. Die Subgruppe Region wurde *post hoc* definiert, um den Vorgaben der Modulvorlage zu entsprechen, nach der Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden sollen.

Tabelle 4-5: Subgruppen und Subgruppenmerkmale für die Studie PERSEUS

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> männlich weiblich 	x	x
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <65 Jahre ≥65 Jahre 	x	e)
	<ul style="list-style-type: none"> <50 Jahre 50 bis <65 Jahre ≥65 Jahre 	e)	x
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> weiß andere 	x	x
ISS-Stadium	<ul style="list-style-type: none"> Stadium I Stadium II Stadium III 	x	e)
Myelomtyp ^a	<ul style="list-style-type: none"> IgG Nicht-IgG 	x	e)
Zytopenetisches Risiko	<ul style="list-style-type: none"> Hochrisiko ^b Standardrisiko unbestimmt 	x	e)
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> ECOG-PS 0 ECOG-PS ≥1 	x	e)
Körpergewicht	<ul style="list-style-type: none"> ≤65 kg >65 bis ≤85 kg >85 kg 	e)	x
Nierenfunktion ^c	<ul style="list-style-type: none"> <60 ml/min 60 bis <90 ml/min ≥90 ml/min 	e)	x
Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> normal beeinträchtigt ^d 	e)	x
Region	<ul style="list-style-type: none"> Europa Australien 	f)	f)

a: basierend auf Studienteilnehmern mit messbarer Erkrankung im Serum

b: Hochrisiko: del17p, t(4;14) oder t(14;16) bei Studienbeginn

c: Kreatinin-Clearance basierend auf der MDRD-Formel bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m².

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

e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 zur Studie PERSEUS aufgeführt (64, 65).

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte
f: Diese Subgruppe wird <i>post hoc</i> für alle Endpunkte durchgeführt. Abkürzungen: ISS: Internationales Staging System (International Staging System); IgG: Immunglobulin G; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ml: Milliliter; min: Minute; kg: Kilogramm; MDRD: Modified Diet in Renal Disease; ULN: oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal). Quelle: Statistischer Analyseplan 54767414MMY3014 (62)			

4.2.5.7.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

In der Studie PERSEUS sind die Trennpunkte der Subgruppen entsprechend der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Abgrenzungen festgelegt. Dabei sind die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppen abhängig davon, ob sie für einen Wirksamkeits- oder einen Verträglichkeitsendpunkt angewendet werden (s. Tabelle 4-5).

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

Bei der Subgruppe **Alter** ist der Trennpunkt *<65 Jahre vs. ≥65 Jahre* für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert. Für die Verträglichkeitsendpunkte sind die Trennpunkte *<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre* definiert. Die Trennpunkte entsprechen der üblichen Abgrenzung und sind sinnvoll, da auf diese Weise altersspezifische Unterschiede erkannt werden können. Die Trennpunkte tragen dem Umstand Rechnung, dass jüngere Patienten in der Regel häufiger als stammzelltransplantationsgeeignet eingestuft werden.

Bei der Subgruppe **Abstammung** ist der Trennpunkt *weiß vs. andere* sowohl für die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsendpunkte präspezifiziert. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Abgrenzung und ist sinnvoll, da so Unterschiede in Hinblick auf die Abstammung erkannt werden könnten.

Bei der Subgruppe **ISS-Stadium** sind die Trennpunkte *ISS-Stadium I vs. ISS-Stadium II vs. ISS-Stadium III* für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert und sind zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (66).

Bei der Subgruppe **Myelomtyp** ist der Trennpunkt *IgG vs. Nicht-IgG* für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Sie ergibt sich aus der Häufigkeitsverteilung der Myelom-Isotypen. Der IgG-Myelomtyp ist mit ca. 52% die mit Abstand häufigste Form des Multiplen Myeloms (66).

Bei der Subgruppe **Zytogenetisches Risiko** sind die Trennpunkte *Hochrisiko vs. Standardrisiko vs. unbestimmt* für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert. Das Zytogenetische Risiko ist zudem ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (66).

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

Bei der Subgruppe **Körpergewicht** sind die Trennpunkte *≤ 65 kg vs. > 65 bis ≥ 85 kg vs. > 85 kg* sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Verträglichkeitsendpunkte präspezifiziert. Die Trennpunkte entsprechen der üblichen Abgrenzung und sind sinnvoll, da auf diese Weise körperrgewichtsspezifische Unterschiede erkannt werden können. Das Körpergewicht hat einen Einfluss auf die Pharmakokinetik, was zu Unterschieden in der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie führen kann. Je höher das Körpergewicht und der prozentuale Anteil an Fettgewebe, desto größer sind die Verteilung (höheres Blutvolumen), die Veränderungen in der Verteilung, der Stoffwechsel und die renale Elimination oder Clearance. Untergewicht hat im Umkehrschluss ebenso Auswirkungen auf die Pharmakokinetik und kann auch zu anderen klinischen Ergebnissen führen (67).

Bei der Subgruppe **Nierenfunktion** ist als Trennpunkt eine Baseline-Kreatinin-Clearance von *> 90 ml/min vs. ≤ 90 ml/min* für die Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert. Für die Verträglichkeitsendpunkte sind bei dieser Subgruppe die Trennpunkte *< 60 ml/min vs. 60 bis < 90 ml/min vs. ≥ 90 ml/min* präspezifiziert. Bei beiden Subgruppenanalysen entsprechen die Trennpunkte den gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet und ergeben sich aus der Definition der Einschränkungen für die Nierenfunktion (68).

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

Für die Subgruppe **Region** wird *post hoc* der Trennpunkt *Europa vs. Australien* definiert. Der Trennpunkt entspricht gebräuchlichen Abgrenzungen bei Vorhandensein unterschiedlicher teilnehmenden Länder.

4.2.5.8 Methodik der Subgruppenanalysen

Die Bildung der Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen basieren auf den in der Tabelle 4-5 dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienteilnehmer in der Studie PERSEUS. Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen grundsätzlich analog zu den in Abschnitt 4.2.5.4.1 erläuterten Methoden für die Hauptanalysen. Die Berechnungen erfolgen unstratifiziert, auch bei denjenigen Endpunkten, bei denen die Hauptanalyse stratifiziert ausgewertet wird. Effektunterschiede zwischen

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

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, die *patientenberichteten Endpunkte* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells basierend auf dem Hazard Ratio ermittelt. Das statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable. Die Berechnung erfolgt 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 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 Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (16) liegt bei einem p-Wert $<0,05$ im Interaktionstest eine Effektmodifikation vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, werden keine nach Subgruppenkategorie getrennten Analysen präsentiert, diese sind jedoch in den von Johnson & Johnson durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (64, 65) und in Anhang 4-H dargestellt.

Bei diesem Vorgehen ist zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind. 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 des multiplen Testens ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und 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 detaillierte Ergebnisse für jene Subgruppen dargestellt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert im Interaktionstest $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

4.2.5.9 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹². Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

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.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PERSEUS (EMN17/ 54767414MMY 3014, NCT03710603)	ja	nein	laufend (Rekrutierung beendet)	Studiendauer: ereignisgesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 01.08.2023	Induktion und Konsolidierung: Daratumumab- Bortezomib- Lenalidomid- Dexamethason vs. Bortezomib- Lenalidomid- Dexamethason Erhaltung: Daratumumab- Lenalidomid vs. Lenalidomid
GRIFFIN (54767414MMY 2004, NCT02874742)	ja ^a	ja	abgeschlossen	Studiendauer: ereignisgesteuert Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 25.01.2019 Finaler Datenschnitt: 08.04.2022	Induktion und Konsolidierung: Daratumumab- Bortezomib- Lenalidomid- Dexamethason vs. Bortezomib- Lenalidomid- Dexamethason Erhaltung: Daratumumab- Lenalidomid vs. Lenalidomid

Studie	Zulassung- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AURIGA (54767414MMY 3021, NCT03901963)	nein	ja	laufend (Rekrutierung beendet)	Studiendauer: Die finale Analyse erfolgt 36 Monate nach Randomisierung des letzten eingeschlossenen Studienteilnehmers, geplant: 29.05.2026 Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 04.04.2024 (nachdem alle randomisierten Studienteilnehmer 12 Monate Erhaltungstherapie durchlaufen haben) 2. Datenschnitt: geplant ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt Finaler Datenschnitt: geplant 36 Monate nach Randomisierung des letzten eingeschlossenen Studienteilnehmers	Erhaltung: Daratumumab-Lenalidomid vs. Lenalidomid
a: Die Studie GRIFFIN wurde im Rahmen der Zulassung supportiv herangezogen. Abkürzungen: vs.: versus					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand 08.11.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GRIFFIN (54767414MMY2004, NCT02874742)	Von der Fachinformation von Daratumumab abweichende Dosierung und Applikationsform
AURIGA (54767414MMY3021, NCT03901963)	Die Studie untersucht nicht die Vierfachkombination D-VRd gemäß Anwendungsgebiet
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.	

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.

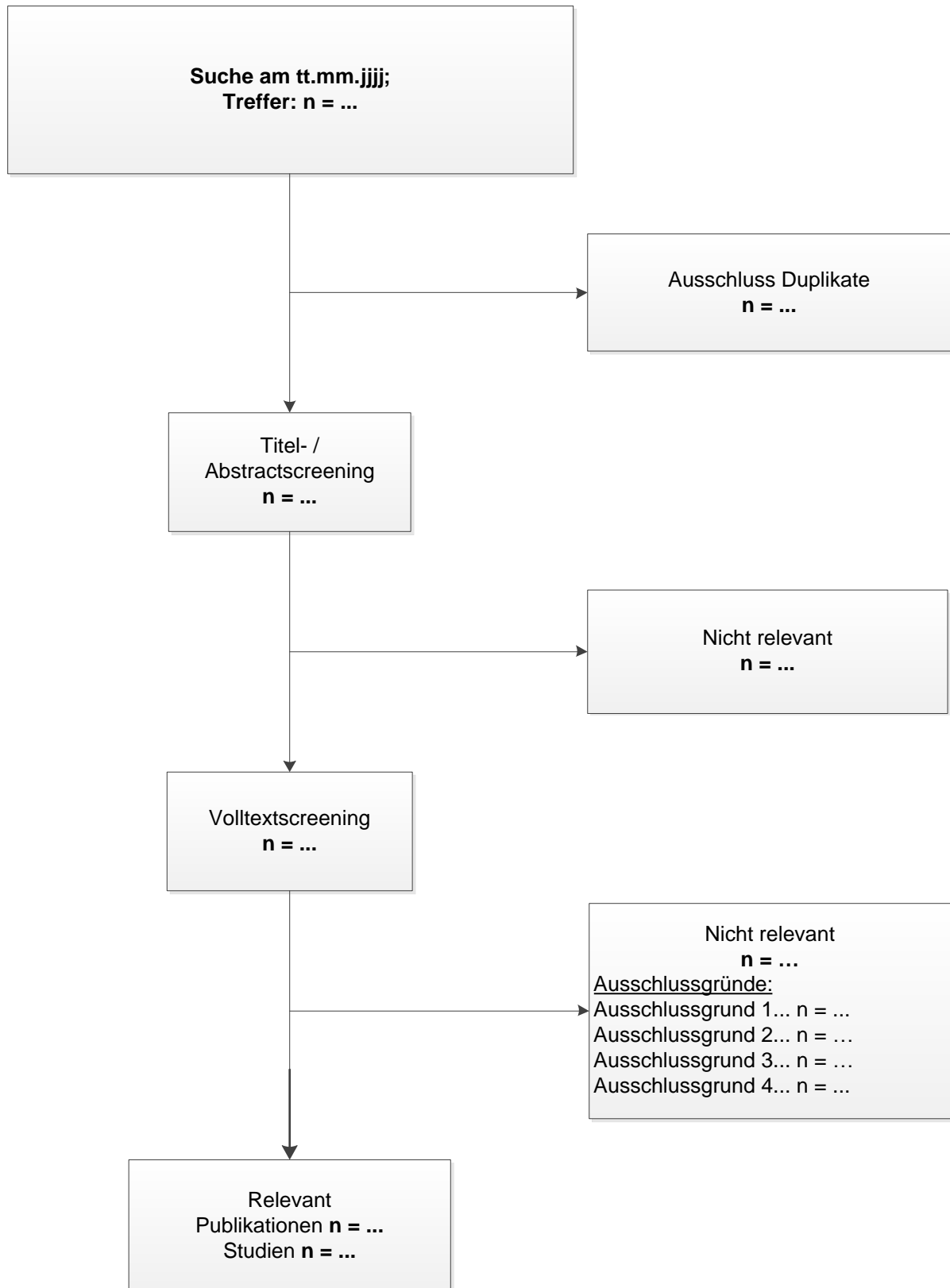


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

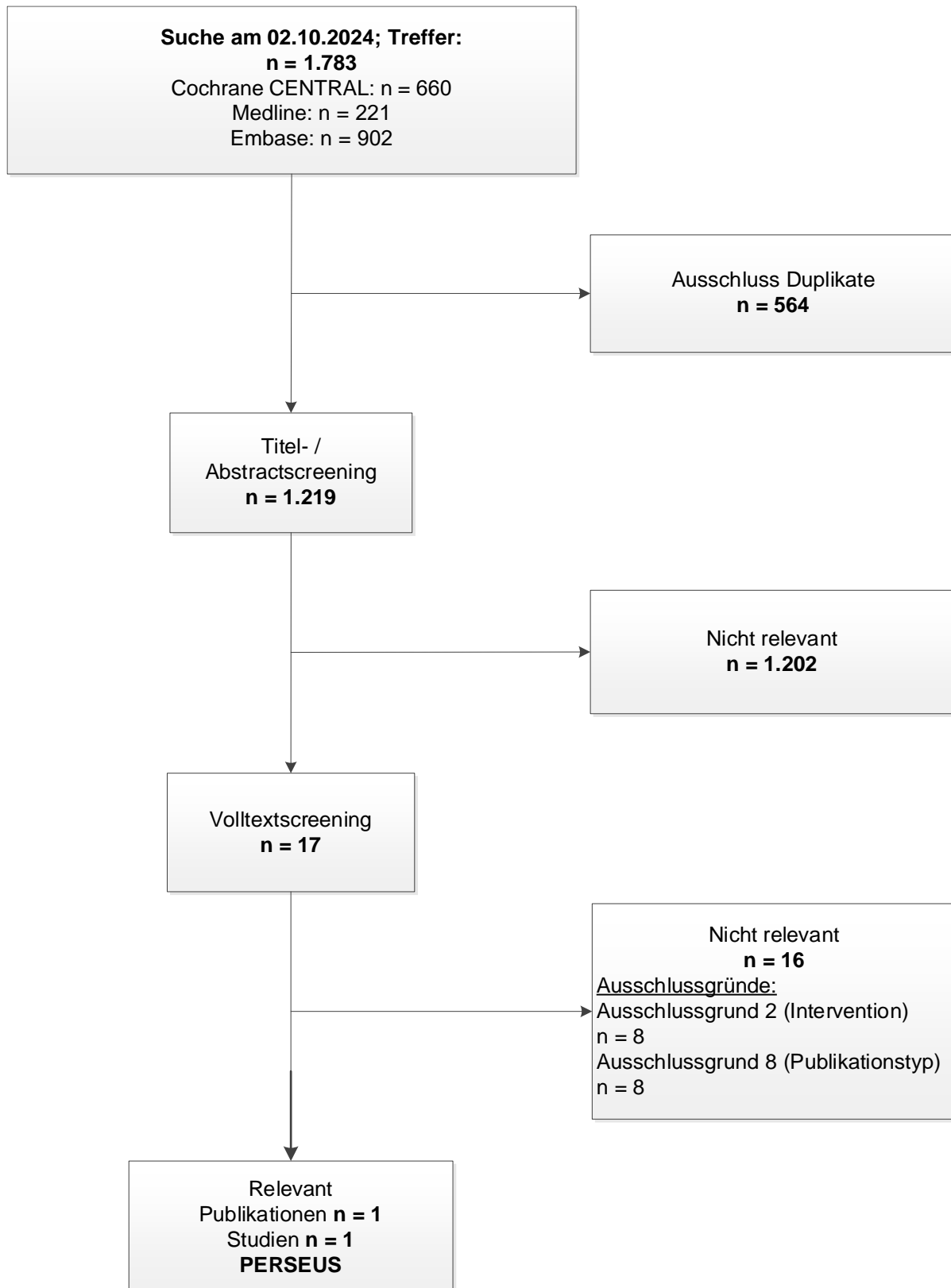


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.10.2024). Die Suche nach Publikationen mit Daratumumab ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 1.783 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=564) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 1.219 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 1.202 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 17 verbleibenden Publikationen werden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht eine Publikation den vorgegebenen Anforderungen.

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergibt eine relevante Publikation (69), die sich auf die klinische Studie PERSEUS bezieht (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PERSEUS (EMN17/ 54767414MMY301 4, NCT03710603)	clinicaltrials.gov: NCT03710603 (70) EU-CTR: EudraCT 2018-002992-16 (71) CTIS 2023-506125-10-00 (72)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR: European Clinical Trials Register, CTIS: Clinical Trials Information System</p>				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 02.10.2024.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und CTIS durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.10.2024). 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 (14). Die Studienregistersuche nach RCT mit Daratumumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-8). Die Studie PERSEUS wird in den Registern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und CTIS identifiziert.

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

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

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Angaben in der Tabelle 4-9 haben den Stand 09.10.2024.

Zur Bewertung der Kombination D-VRd im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet ergibt die Suche auf der Internetseite des G-BA keine relevanten Studien.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PERSEUS (EMN17/54767414MMY3 014, NCT03710603)	ja	nein	ja	ja (63)	ja , (70-72)	ja (69)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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.

In den folgenden Abschnitten wird die Evidenz der für das zu bewertende Arzneimittel eingeschlossenen Studie PERSEUS dargestellt. Weiterhin wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PERSEUS (EMN17/547674 14MMY3014, NCT03710603)	RCT, offen, zweiarmig, aktiv- kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosistherapi e und eine ASZT vorgesehen sind.	D-VRd (N=355) VRd (N=354)	Screeningphase: Bis zu 28 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: <u>Induktionstherapie:</u> Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage) ASZT (nach vorheriger Hochdosistherapie) <u>Konsolidierungstherapie:</u> Zyklus 5-6 (Länge 28 Tage) <u>Erhaltungstherapie:</u> Zyklus 7+ bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Mediane Behandlungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> <i>Primäre Analyse</i> D-VRd: 45,73 Monate VRd: 42,19 Monate	Studienorte: Australien Belgien Dänemark Deutschland Frankreich Griechenland Italien Niederlande Norwegen Polen Spanien Schweiz Tschechien Türkei Studienzeitraum: Studienbeginn: 03.01.2019 Studie laufend (Rekrutierung beendet) Datenschnitte: 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 01.08.2023	Primärer Endpunkt: • PFS Sekundäre Endpunkte: • MRD- Negativitätsraten zum Ende der Konsolidierung und über die gesamte Studie • ORR, Raten sCR, CR oder besser, VGPR oder besser jeweils nach Induktion, nach ASZT, nach Konsolidierung und über die gesamte Studie • PFS nach der nächsten Therapielinie (PFS2)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate VRd: 9,20 Monate</p> <p>Mediane Nachbeobachtungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> <i>Primäre Analyse</i> <i>Gesamtsequenz</i></p> <p><i>Gesamtüberleben</i> <i>(ITT-Population)</i> D-VRd: 47,57 Monate VRd: 47,38 Monate Gesamt: 47,51 Monate</p> <p><i>PFS</i> <i>(ITT-Population)</i> D-VRd: 46,85 Monate VRd: 46,52 Monate Gesamt: 46,78 Monate</p> <p><i>EQ-5D VAS</i> <i>(ITT-Population)</i> D-VRd: 44,76 Monate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptome und Funktionen mittels der PRO-Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L • Verträglichkeit • Pharmakokinetik von Daratumumab • Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20 • Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical 	

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				VRd: 44,45 Monate Gesamt: 44,62 Monate	Ressource Utilization, MRU)	
				<i>EORTC QLQ-C30</i> (ITT-Population)	<ul style="list-style-type: none"> • Stammzellausbeute nach Mobilisierung 	
				D-VRd: 44,68 Monate		
				VRd: 43,57 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Regeneration nach ASZT 	
				Gesamt: 44,35 Monate		
				<i>EORTC QLQ-MY20</i> (ITT-Population)	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzen/Risiko-Bewertung des Stoppens der Daratumumab-Gabe nach Erreichen einer anhaltenden MRD-Negativität 	
				D-VRd: 44,68 Monate		
				VRd: 43,55 Monate		
				Gesamt: 44,30 Monate		
				<i>Sicherheitsendpunkte</i> (Sicherheitspopulation)	Explorative Endpunkte:	
				D-VRd: 46,69 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Anhaltens der MRD-Negativität 	
				VRd: 43,14 Monate		
				Gesamt: 46,10 Monate		
				<i>1. Datenschnitt:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung, ob der Verlust der MRD-Negativität durch Monitorierung des peripheren Blutes eine empfindlichere Methode darstellt 	
				<i>Teilsequenz</i>		
				<i>Gesamtüberleben</i> (ITT-Population)		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				D-VRd: 10,12 Monate VRd: 10,15 Monate Gesamt: 10,15 Monate	als die standardmäßige klinische Beurteilung eines Rückgangs des kompletten Ansprechens	
				<i>PFS</i> (ITT-Population) D-VRd: 10,05 Monate VRd: 10,12 Monate Gesamt: 10,09 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der anhaltenden MRD-Negativität bei den jeweiligen Schwellenwerten und der Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens 	
				<i>EQ-5D VAS</i> (ITT-Population) D-VRd: 9,86 Monate VRd: 9,73 Monate Gesamt: 9,79 Monate		
				<i>EORTC QLQ-C30</i> (ITT-Population) D-VRd: 9,86 Monate VRd: 9,69 Monate Gesamt: 9,76 Monate		
				<i>EORTC QLQ-MY20</i> (ITT-Population) D-VRd: 9,82 Monate VRd: 9,66 Monate		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Gesamt: 9,73 Monate <i>Sicherheitsendpunkte (Sicherheitspopulation)</i> D-VRd: 10,28 Monate VRd: 10,15 Monate Gesamt: 10,19 Monate		
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; VAS: Visuelle Analogskala; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); 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; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); sCR:stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); PFS2: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie; rHuPH20: Rekombinante Humane Hyaluronidase (Recombinant Human Hyaluronidase); MRU: Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical Ressource Utilization). Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).						

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteris- tika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
<p>PERSEUS (EMN17/54767414 MMY3014, NCT03710603)</p>	<p><u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> Induktion: Zyklus 1-4 Konsolidierung: Zyklus 5-6</p> <p><u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 15</p> <p>+</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 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 verabreicht werden.</p> <p>+</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-6 (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.</p> <p>+</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. oder i.v. Tag 1-4 und Tag 9-12 An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, wird Dexamethason als Ersatz</p>	<p><u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> Induktion: Zyklus 1-4 Konsolidierung: Zyklus 5-6</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 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.</p> <p>+</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-6 (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.</p> <p>+</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. oder i.v. Tag 1-4 und Tag 9-12 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. An den Behandlungstagen, an denen kein Daratumumab verabreicht wird, wird</p>	<p><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:</p> <p><u>Dexamethason:</u> <u>Behandlungstage ohne Daratumumab</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge 28 Tage): Tag 1-28 20 mg p.o. für die ersten beiden Dosen, 10 mg oder p.o. für alle weiteren Dosen (vor der Dosisreduktion darf bei 2 Dosen keine IRR festgestellt werden). Die Prämedikation erfolgt 1-3 Stunden vor der Verabreichung von Daratumumab</p> <p><u>Behandlungstage mit Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge 28 Tage): Tag 1-28 An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, wird</p>

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteris- tika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
	<p><i>für die Prämedikation verwendet. Dazu wird Dexamethason 1-3 Stunden vor Daratumumab verabreicht. An den Behandlungstagen, an denen kein Daratumumab verabreicht wird, wird Dexamethason oral verabreicht.</i></p> <p><u>Erhaltungstherapie: Daratumumab</u> Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 1.800 mg s.c. Tag 1 bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität</p> <p>Studienteilnehmer, die eine anhaltende MRD-Negativität für 12 Monate erreichen und denen bereits mindestens 24 Monate eine Erhaltungstherapie verabreicht wurde, können die Behandlung mit Daratumumab beenden und nur die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität fortsetzen.</p> <p><u>Lenalidomid</u> Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 10 mg p.o. Tag 1-28 bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität</p>	<p><i>Dexamethason oral verabreicht.</i></p> <p><u>Erhaltungstherapie: Lenalidomid</u> Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 10 mg p.o. Tag 1-28 bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität</p>	<p>Dexamethason als Ersatz für die Prämedikation verwendet. Dementsprechend werden 40 mg Dexamethason p.o. oder i.v. verabreicht.</p> <p><u>Diphenhydramin:</u> (Antihistaminikum) Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage): Tag 1 25-50 mg p.o. oder i.v. oder Äquivalent</p> <p><u>Paracetamol:</u> (Acetaminophen) Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage): Tag 1 650-1.000 mg p.o. oder i.v.</p> <p><u>Montelukast:</u> (Leukotrienrezeptor-Antagonist) Zyklus 1 (Länge: 28 Tage): Tag 1 10 mg p.o. An allen anderen Behandlungstagen von Daratumumab kann Montelukast fakultativ gegeben werden.</p> <p><i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> <u>Methylprednisolon:</u> ≤20 mg oder ein Äquivalent eines anderen</p>

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
			<p>Präparats am Tag nach der Injektion (nur falls am Tag nach der Daratumumab-Verabreichung keine dem Regime entsprechende Verabreichung von Dexamethason erfolgt).</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder äquivalentes Präparat) • Leukotrienrezeptor-Antagonist (Montelukast oder äquivalentes Präparat) • 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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteris- tika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
			wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalative Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)
Abkürzungen: s.c.: subkutan; m ² : Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; p.o.: per os; i.v.: intravenös; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second). Quelle: Studienprotokoll 54767414MMY3014 (73)			

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

Studie	PERSEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=355	N=354	N=709
Charakteristika			
Demografische Charakteristika			
Alter, Jahre			
N	355	354	709
Mittelwert (SD)	58,7 (7,81)	58,1 (8,12)	58,4 (7,96)
Median	61,0	59,0	60,0
Spannweite	(32; 70)	(31; 70)	(31; 70)
<50 n (%)	54 (15,2%)	54 (15,3%)	108 (15,2%)
≥50 bis <65 n (%)	207 (58,3%)	213 (60,2%)	420 (59,2%)
≥65 n (%)	94 (26,5%)	87 (24,6%)	181 (25,5%)
Geschlecht			
N	355	354	709
weiblich n (%)	144 (40,6%)	149 (42,1%)	293 (41,3%)
männlich n (%)	211 (59,4%)	205 (57,9%)	416 (58,7%)
Abstammung			
N	355	354	709
amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,6%)	1 (0,3%)	3 (0,4%)
asiatisch n (%)	4 (1,1%)	6 (1,7%)	10 (1,4%)
schwarz oder afroamerikanisch n (%)	5 (1,4%)	4 (1,1%)	9 (1,3%)

Studie Charakteristika	PERSEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=355	N=354	N=709
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inselbewohner n (%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)	4 (0,6%)
weiß n (%)	330 (93,0%)	323 (91,2%)	653 (92,1%)
nicht berichtet n (%)	12 (3,4%)	18 (5,1%)	30 (4,2%)
Ethnizität			
N	355	354	709
spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	30 (8,5%)	20 (5,6%)	50 (7,1%)
nicht spanisch oder nicht lateinamerikanisch n (%)	242 (68,2%)	254 (71,8%)	496 (70,0%)
nicht berichtet n (%)	83 (23,4%)	80 (22,6%)	163 (23,0%)
Gewicht, kg			
N	354	354	708
Mittelwert (SD)	77,02 (14,932)	75,40 (17,314)	76,21 (16,176)
Median	75,4	73	74,5
Spannweite	(44,5; 125,0)	(37,0; 167,6)	(37,0; 167,6)
≤65 n (%)	82 (23,2%)	114 (32,2%)	196 (27,7%)
>65 bis 85 n (%)	175 (49,4%)	149 (42,1%)	324 (45,8%)
>85 n (%)	97 (27,4%)	91 (25,7%)	188 (26,6%)
Größe, cm			
N	355	354	709
Mittelwert (SD)	170,00 (9,525)	170,20 (10,416)	170,10 (9,973)
Median	170	170	170
Spannweite	(142,0; 195,0)	(145,0; 198,0)	(142,0; 198,0)
Körperoberfläche, m²			
N	354	354	708
Mittelwert (SD)	1,901 (0,2193)	1,879 (0,2516)	1,890 (0,2361)
Median	1.888	1.857	1.881
Spannweite	(1,37; 2,59)	(1,26; 2,80)	(1,26; 2,80)
ECOG-PS zu Baseline			
N	355	354	709
0 n (%)	221 (62,3%)	230 (65,0%)	451 (63,6%)
1 n (%)	114 (32,1%)	108 (30,5%)	222 (31,3%)
2 n (%)	19 (5,4%)	16 (4,5%)	35 (4,9%)
3 n (%)	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)

Studie Charakteristika	PERSEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=355	N=354	N=709
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>Myelom-Typ gemäß Immunfixation oder Serum-FLC-Bestimmung</i>			
N	355	354	709
IgG n (%)	211 (59,4%)	200 (56,5%)	411 (58,0%)
IgA n (%)	76 (21,4%)	89 (25,1%)	165 (23,3%)
IgM n (%)	2 (0,6%)	0	2 (0,3%)
IgD n (%)	4 (1,1%)	5 (1,4%)	9 (1,3%)
IgE n (%)	0	0	0
Leichtketten n (%)	47 (13,2%)	49 (13,8%)	96 (13,5%)
Kappa n (%) ^a	26 (7,3%)	32 (9,0%)	58 (8,2%)
Lambda n (%) ^b	15 (4,2%)	15 (4,2%)	30 (4,2%)
FLC Kappa n (%)	5 (1,4%)	2 (0,6%)	7 (1,0%)
FLC Lambda n (%)	1 (0,3%)		1 (0,1%)
Biklonal n (%)	15 (4,2%)	11 (3,1%)	26 (3,7%)
<i>Art der messbaren Erkrankung ^c</i>			
N	355	354	709
Serum n (%)	282 (79,4%)	281 (79,4%)	563 (79,4%)
IgG n (%)	204 (57,5%)	185 (52,3%)	389 (54,9%)
IgA n (%)	65 (18,3%)	85 (24,0%)	150 (21,2%)
Andere n (%) ^d	13 (3,7%)	11 (3,1%)	24 (3,4%)
nur Urin n (%)	43 (12,1%)	46 (13,0%)	89 (12,6%)
nur Serum FLC n (%)	29 (8,2%)	27 (7,6%)	56 (7,9%)
nicht bestimmt n (%) ^e	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
<i>Diagnose Multiples Myelom</i>			
N	354	352	706
Nur CRAB-Kriterien n (%) ^f	125 (35,3%)	113 (32,1%)	238 (33,7%)
Nur Biomarker für Malignität n (%)	52 (14,7%)	65 (18,5%)	117 (16,6%)
CRAB-Kriterien und Biomarker n (%)	177 (50,0%)	174 (49,4%)	351 (49,7%)

Studie Charakteristika	PERSEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=355	N=354	N=709
CRAB-Kriterien			
N	302	287	589
Hyperkalzämie n (%)	27 (8,9%)	31 (10,8%)	58 (9,8%)
Niereninsuffizienz n (%)	11 (3,6%)	8 (2,8%)	19 (3,2%)
Anämie n (%)	127 (42,1%)	129 (44,9%)	256 (43,5%)
Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion n (%)	248 (82,1%)	237 (82,6%)	485 (82,3%)
Biomarker für Malignität			
N	229	239	468
Klonaler Plasmazellanteil im Knochenmark >60% n (%)	106 (46,3%)	122 (51,0%)	228 (48,7%)
Quotient aus beteiligten und nicht-beteiligten freien Leichtketten n (%)	113 (49,3%)	136 (56,9%)	249 (53,2%)
>1 fokale Läsion im MRT n (%)	66 (28,8%)	48 (20,1%)	114 (24,4%)
ISS-Stadium ^g			
N	355	353	708
Stadium I n (%)	186 (52,4%)	178 (50,4%)	364 (51,4%)
Stadium II n (%)	114 (32,1%)	125 (35,4%)	239 (33,8%)
Stadium III n (%)	55 (15,5%)	50 (14,2%)	105 (14,8%)
R-ISS-Stadium ^h			
N	353	352	705
Stadium I n (%)	132 (37,4%)	132 (37,5%)	264 (37,4%)
Stadium II n (%)	197 (55,8%)	203 (57,7%)	400 (56,7%)
Stadium III n (%)	24 (6,8%)	17 (4,8%)	41 (5,8%)
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)			
N	355	354	709
Mittelwert (SD)	2,19 (4,459)	3,00 (11,414)	2,59 (8,664)
Median	01,01,2018	01,12,2024	01,01,2015
Spannweite	(0,0; 46,5)	(0,1; 184,6)	(0,0; 184,6)

Studie Charakteristika	PERSEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=355	N=354	N=709
Anzahl der lytischen Knochenläsionen			
N	355	354	709
0 n (%)	102 (28,7%)	114 (32,2%)	216 (30,5%)
1-3 n (%)	84 (23,7%)	75 (21,2%)	159 (22,4%)
4-10 n (%)	87 (24,5%)	74 (20,9%)	161 (22,7%)
>10 n (%)	82 (23,1%)	91 (25,7%)	173 (24,4%)
Vorliegen einer diffusen Myelom-bedingten Osteopenie			
N	354	349	703
ja n (%)	91 (25,7%)	76 (21,8%)	167 (23,8%)
nein n (%)	263 (74,3%)	273 (78,2%)	536 (76,2%)
Anzahl der extramedullären Plasmozytome			
N	355	354	709
0 n (%)	340 (95,8%)	338 (95,5%)	678 (95,6%)
≥1 n (%)	15 (4,2%)	16 (4,5%)	31 (4,4%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat) ^e			
N	353	354	707
<10 n (%)	14 (4,0%)	14 (4,0%)	28 (4,0%)
10-30 n (%)	138 (39,1%)	132 (37,3%)	270 (38,2%)
>30 n (%)	201 (56,9%)	208 (58,8%)	409 (57,9%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	158	159	317
<10 n (%)	8 (5,1%)	4 (2,5%)	12 (3,8%)
10-30 n (%)	48 (30,4%)	50 (31,4%)	98 (30,9%)
>30 n (%)	102 (64,6%)	105 (66,0%)	207 (65,3%)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	333	322	655
<10 n (%)	32 (9,6%)	28 (8,7%)	60 (9,2%)
10-30 n (%)	148 (44,4%)	144 (44,7%)	292 (44,6%)
>30 n (%)	153 (45,9%)	150 (46,6%)	303 (46,3%)
Zytogenetisches Risiko ⁱ			
N	355	354	709
Standardrisiko n (%)	264 (74,4%)	266 (75,1%)	530 (74,8%)
Hochrisiko n (%) ^j	76 (21,4%)	78 (22,0%)	154 (21,7%)

Studie / Charakteristika	PERSEUS		
	D-VRd	VRd	Gesamt
	N=355	N=354	N=709
del(17p) n (%)	36 (10,1%)	34 (9,6%)	70 (9,9%)
t(4;14) n (%)	33 (9,3%)	38 (10,7%)	71 (10,0%)
t(14;16) n (%)	11 (3,1%)	14 (4,0%)	25 (3,5%)
unbekannt n (%)	15 (4,2%)	10 (2,8%)	25 (3,5%)

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: ein Studienteilnehmer ohne auswertbare, messbare Erkrankung
f: mindestens eines der Kriterien Kalzium, Nieren, Anämie, Knochen (CRAB)
g: Die ISS-Einstufung erfolgt auf der Grundlage der Kombination von $\beta 2$ -Mikroglobulin und Albumin im Serum.
h: Die Bestimmung basiert auf drei Faktoren: ISS; Vorhandensein von Chromosomenanomalien von t(4;14), t(14;16) oder del17p durch FISH/Karyotyp-Test und Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum bei Studienbeginn.
i: Das zytogenetische Risiko basiert auf FISH.
j: Der Studienteilnehmer kann mehr als eine Hochrisikoanomalie [del17p, t(4;14) oder t(14;16)] aufweisen.

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); n: Anzahl gültiger Ereignisse; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); ; IgG: Immunglobulin G; IgA: Immunglobulin A; IgM: Immunglobulin M; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; CRAB: Hyperkalzämie (Hypercalcemia), Niereninsuffizienz (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (bone lesions); MRT: Magnetresonanztomographie; ISS: International Staging System; R-ISS: überarbeitetes ISS (Revised ISS); t(4;14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16; del17p: 17p-Deletion; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Fluorescence in situ Hybridisation); LDH: Laktatdehydrogenase.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 4 und Tabelle 5 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64)

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

Auf Basis der Ergebnisse der Studie PERSEUS können sowohl zur Induktions- und Konsolidierungstherapie mit D-VRd vor und nach der Hochdosistherapie und anschließenden Stammzelltransplantation (ASZT) (Teilsequenz) als auch zur Therapiesequenz aus Induktion, ASZT und Konsolidierung mit D-VRd plus der Erhaltungstherapie mit D-R (Gesamtsequenz) Aussagen zum Zusatznutzen von Daratumumab getroffen werden. Folglich ist die Studie PERSEUS die für die vollständige Fragestellung dieser Nutzenbewertung relevante Studie und das Studiendesign der Studie PERSEUS wird im Folgenden ausführlich beschrieben.

Studie PERSEUS

Die Studie PERSEUS (NCT03710603) ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte verblindet sind. Die Bestimmung des Status des Ansprechens und der Krankheitsprogression und damit relatierter Endpunkte erfolgt anhand eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien (24, 25) basierenden Computeralgorithmus und werden somit verblindet ausgewertet.

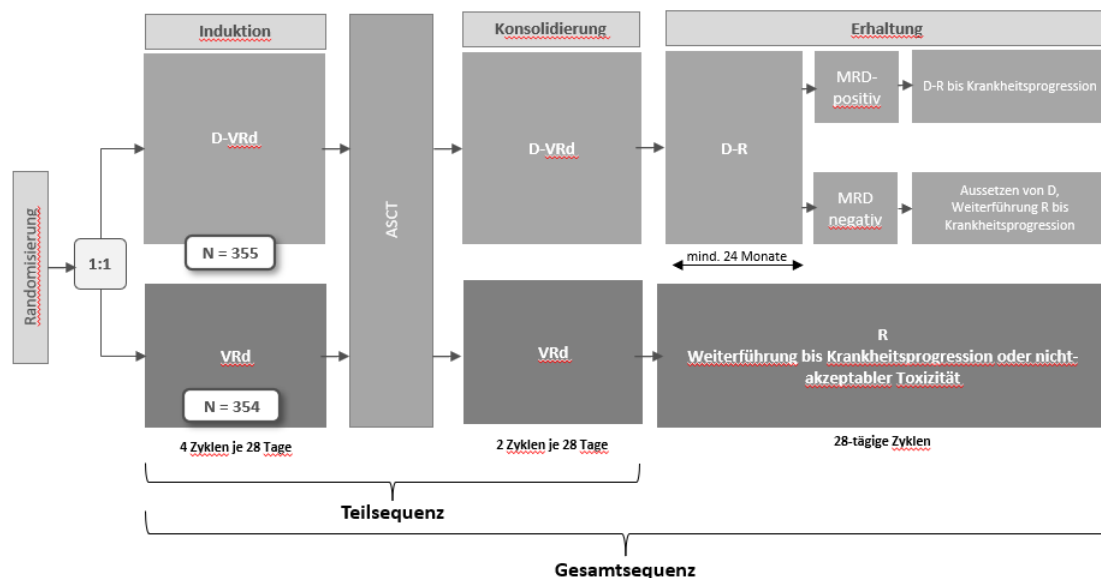
Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das interaktive Web-basierte Dialogsystem (Interactive Web Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt,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

Die Randomisierung in die jeweiligen beiden Studienarme erfolgt in einem 1 : 1-Verhältnis innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums und wird stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren

- ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaborergebnissen für β 2-Mikroglobulin und Albumin) und

- Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko; definiert durch Anwesenheit der Aberrationen del17p, t(4;14) oder t(14;16), gemäß Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening).

Die Studie PERSEUS beinhaltet eine Screeningphase von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung sowie eine Behandlungsphase bestehend aus verschiedenen Therapiezyklen. Studienteilnehmer des D-VRd-Armes erhalten vier 28-tägige Zyklen D-VRd als Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosismotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation, an die sich zwei 28-tägige Zyklen D-VRd als Konsolidierungstherapie sowie die Erhaltungstherapie mit D-R anschließen. Studienteilnehmer des VRd-Armes erhalten vier 28-tägige Zyklen VRd als Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosismotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation, an die sich zwei 28-tägige Zyklen VRd als Konsolidierungstherapie sowie die Erhaltungstherapie mit R anschließen. Die jeweilige Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität. Die Abbildung 4-3 veranschaulicht das Studiendesign.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 4-3: Studiendesign inklusive der einzelnen Sequenzen innerhalb der Studie PERSEUS

Teilsequenz: Induktion – ASCT – Konsolidierung

Das Ziel der Behandlung im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist das schnelle Erreichen eines tiefen Ansprechens. Insbesondere das durch Erreichen einer MRD gekennzeichnete tiefe Ansprechen stellt einen starken prognostischen Faktor für ein längeres Überleben dar (3, 39). Daher wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit von D-VRd während der Induktions- und Konsolidierungstherapie (Teilsequenz) die Endpunktauswertungen zu Ansprechraten und MRD-Negativität jeweils post-Konsolidierung präspezifiziert. Im gegenständlichen Dossier werden zur Erfüllung der Vollständigkeit weitere Endpunkte für diese Teilsequenz *post hoc* analysiert (zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.4.1) und präsentiert.

Gesamtsequenz: Induktion – ASZT – Konsolidierung – Erhaltung

In der Erstlinientherapie wird nach einer Stammzelltransplantation, in der sich anschließenden Erhaltungstherapie darüber hinaus das Ziel verfolgt, Patienten in einen Zustand einer Langzeitremission zu bringen, in der sie sich ohne sichtbare und nachweisbare Zeichen einer Erkrankung befinden. Die im Interventionsarm der Studie PERSEUS untersuchte Erhaltungstherapie mit der Kombination aus D-R ist nach vorheriger Induktion mit D-VRd zugelassen (9), wodurch die Studie PERSEUS einen randomisierten Vergleich der Gesamtsequenz aus Induktion mit D-VRd, ASZT, Konsolidierung mit D-VRd und der Erhaltungstherapie mit D-R (Gesamtsequenz D-VRd-D-R) mit der entsprechenden Sequenz aus den zVT VRd-R erlaubt.

In der Erhaltungstherapiephase steht die Gabe von D-R im D-VRd-Arm der alleinigen Gabe von R im VRd-Arm gegenüber und MRD-Negativität kann als Stopp-Kriterium für die Daratumumab-Erhaltungstherapie herangezogen werden (9). In der Studie PERSEUS setzen Studienteilnehmer im D-VRd-D-R Arm, die ein Ansprechen \geq CR erreicht haben und nach mindestens zweijähriger Erhaltungstherapie für mindestens ein Jahr eine dauerhafte MRD-Negativität (10^{-5}) erreichen, Daratumumab ab und führen die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid fort. Bei Wiederauftreten von MRD-Positivität (ab 10^{-4} Zellen) oder bei bestätigtem Verlust des Ansprechens \geq CR ohne Krankheitsprogression, sollte die zusätzliche Erhaltungstherapie mit Daratumumab dauerhaft wiederaufgenommen werden. Diese Therapiestrategie untersucht zum einen die Möglichkeit einer weiteren „Eskalationsstufe“ innerhalb der Erhaltungstherapie mit dem Ziel, eine Progression weiter hinauszuzögern und den Remissionsstatus der Patienten in der Erhaltungstherapie möglichst lange zu erhalten oder wieder zu verbessern. Bei Patienten, die sich im Zustand einer über mindestens zwei Jahre anhaltenden Remission ohne nachweisbare Zeichen einer Erkrankung befinden, soll zudem die Bildung Daratumumab-resistenter Klone durch das Konzept der finiten Therapie vermieden werden. Damit kann die Möglichkeit, einen CD38-Antikörper auch in späteren Rezidivtherapien wirksam einsetzen zu können, erhalten bleiben.

Evidenzkörper im Anwendungsgebiet

Neben der Studie PERSEUS gehören drei weitere RCT zum vorhandenen bzw. geplanten Evidenzkörper des vorliegenden Anwendungsgebiets (s. Tabelle 4-14):

Tabelle 4-14: Evidenzkörper für Daratumumab in der Erstlinientherapie von ASZT-geeigneten Patienten mit Multiplen Myelom

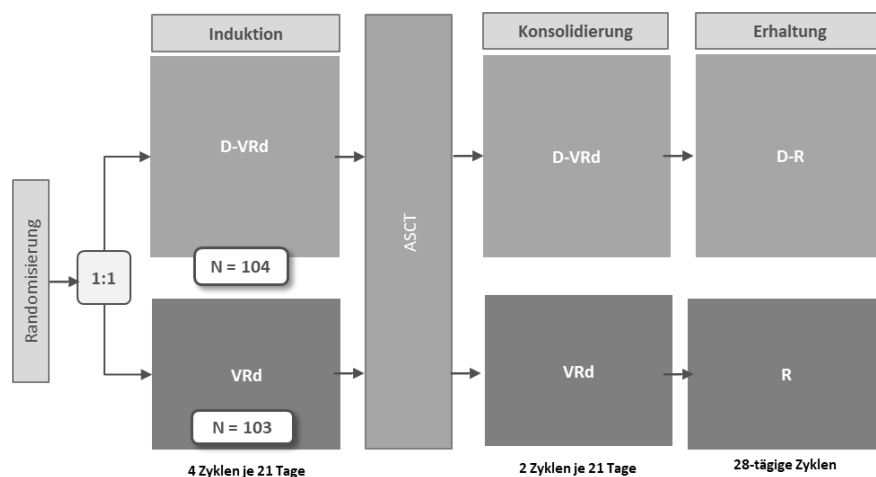
Studie	Untersuchte Sequenz bzw. Therapie	Population	Laufzeit
PERSEUS (NCT03710603)	Gesamtsequenz D-VRd-D-R vs VRd-R	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASZT geeignet sind	Laufend (03.01.2019 -geplante Finalisierung im November 2029 (70))
GRIFFIN (NCT02874742)	Gesamtsequenz D-VRd-D-R vs VRd-R	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASZT geeignet sind	Abgeschlossen (29.08.2016 – 08.04.2022 (74))
AURIGA (NCT03901963)	Erhaltung D-R vs. R	Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nach durchlaufener ASZT Anti-CD38-Antikörper-naiv sind, ein Ansprechen \geq VGPR erreicht haben und MRD-positiv (10^{-5}) sind	Laufend (26.04.2019 – geplante Finalisierung im Mai 2026 (75))
DRAMMATIC (NCT04071457)	Erhaltung D-R vs. R		Laufend (13. August 2019 – geplante Finalisierung im Juli 2040 (76))
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; D-R: Daratumumab-Lenalidomid; vs: versus; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; R: Lenalidomid; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; \geq VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response) oder besser;MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease). Quelle: (70, 74-76)			

Die Phase II-Studie GRIFFIN, die die Kombination D-VRd in einem von der Zulassung abweichenden Dosierungsschema untersucht, unterstützt die Ergebnisse aus der Studie PERSEUS und kann Erkenntnisse zur Verträglichkeit der Therapie mit Daratumumab ergänzen. Die primäre Auswertung der Studie AURIGA bestätigt die Ergebnisse der Studie CASSIOPEIA (s. Abschnitt 4.2.5.3.1), wonach die zusätzliche Gabe von D in der Erhaltungstherapie das tiefe Ansprechen aufrechterhält bzw. verbessert. Weitere Evidenz zur Erhaltungstherapie mit D-R und zur Therapiesteuerung über MRD-Negativität wird durch die Studie DRAMMATIC erwartet.

Auf die für das vorliegende Verfahren relevanten Aspekte der genannten Studien wird im Folgenden eingegangen.

Studie GRIFFIN: Gesamtsequenz D-VRd-D-R vs. VRd-R

Die Studie GRIFFIN (NCT02874742) ist eine in den USA durchgeführte multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase II-Studie bei Studienteilnehmern im Alter von 18 bis 70 Jahren mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind (77). Die Abbildung 4-4 zeigt das Studiendesign. Die Studie GRIFFIN ist nicht Bestandteil dieser Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1, Tabelle 4-7), weil die Studienteilnehmer D-VRd und VRd im 21-Tage-Zyklus und dadurch in einem von der Fachinformation abweichenden Dosierungsschema inklusive abweichender Dosierungen der Einzelkomponenten erhalten haben. Außerdem wurde abweichend von der Zulassung, die ausschließlich die subkutane Verabreichung von Daratumumab vorsieht, in der Studie GRIFFIN Daratumumab i.v. verabreicht. Die EMA befand diese Unterschiede als geringfügig und zieht die Daten der Studie GRIFFIN im Rahmen der Zulassung von D-VRd im gegenständlichen Anwendungsgebiet supportiv heran. Es gibt keine größeren Abweichungen in den Ergebnissen zur Wirksamkeit und die Verträglichkeitsdaten sind konsistent zur Studie PERSEUS (2). Im Kontext der gegenständlichen Nutzenbewertung sind die Daten zur Verträglichkeit aus der Studie GRIFFIN von besonderer Relevanz, da im Gegensatz zur Studie PERSEUS der Einfluss der COVID-19-Pandemie auf diese Studie deutlich geringer war. Zum Zeitpunkt des COVID-19-Ausbruchs befanden sich bereits alle Studienteilnehmer in der Phase der Erhaltungstherapie und etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte ihre Studienbehandlung gemäß dem Protokoll bereits abgeschlossen. Eine entsprechende Gegenüberstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.4.2.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

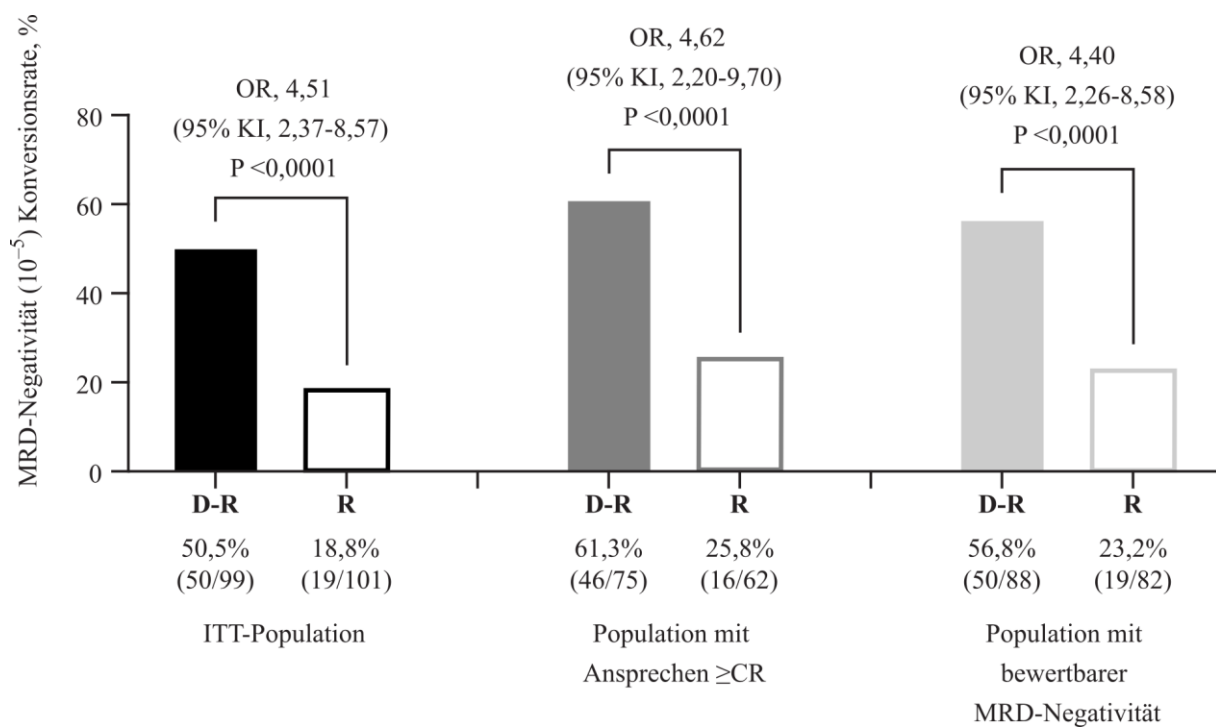
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie GRIFFIN

Studie AURIGA: Erhaltungstherapie D-R im Vergleich zu R

Nahezu parallel zur Studie PERSEUS ist im April 2019 die randomisierte Phase III-Studie AURIGA (NCT03901963) gestartet, die die Phase der Erhaltungstherapie untersucht, wobei die Erhaltung mit D-R mit der Erhaltung mit R verglichen wird (78). Eingeschlossen werden Anti-CD38-Antikörper-naive Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom,

die nach einer Stammzelltransplantation in der Erstlinie ein Ansprechen \geq VGPR erreicht haben und MRD-positiv (10^{-5}) sind. Primäres Studienziel ist die Untersuchung der Konversion von MRD-Positivität zu MRD-Negativität in den beiden Studienarmen nach einem Jahr Erhaltungstherapie.

Die Konversionsrate zu MRD-Negativität (10^{-5}) innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Erhaltungstherapie war signifikant höher für D-R im Vergleich zu R (50,5% vs. 18,8%; OR=4,51 [2,37; 8,57]; $p<0,0001$) Abbildung 4-5 (78). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,3 Monaten erreichte D-R eine höhere allgemeine Konversionsrate zu MRD-Negativität (10^{-5}) (60,6% vs. 27,7%; OR=4,12 [2,26; 7,52]; $p<0,0001$) und eine höhere Ansprechrates \geq VGPR (75,8% vs. 61,4%; OR=2,00 [1,08; 3,69]; $p=0,0255$) im Vergleich zu R allein. Die geschätzten PFS-Raten nach 30 Monaten betragen 82,7% für D-R und 66,4% für R (HR=0,53 [0,29; 0,97]) (78).



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach Badros et al., 2024. (78)

Abbildung 4-5: Konversionsrate zu MRD-Negativität (10^{-5}) innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Erhaltungstherapie für die unterschiedlichen Analysepopulationen (ITT, Population mit Ansprechen \geq CR, Population mit bewertbarem MRD-Status) in der Studie AURIGA.

Die Studie AURIGA zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von der Hinzunahme von Daratumumab zur Erhaltungstherapie mit R.

Studie DRAMMATIC

Auch nur wenige Monate nach der Studie PERSEUS ist am 13. August 2019 die Studie DRAMMATIC (NCT04071457) der amerikanischen Studiengruppe SWOG (South-West Oncology Group) gestartet, die in einer 2-stufigen Randomisierung das Konzept der MRD-gesteuerten Erhaltungstherapie weiter untersucht (76). Geplant ist die Rekrutierung von 1.100 Patienten mit Multiplen Myelom, die nach beliebiger Induktionstherapie eine Stammzelltransplantation erhalten. Die Studienteilnehmer werden nach Stammzelltransplantation zur Erhaltungstherapie in der 1. Randomisierung für 2 Jahre in einen D-R-Arm und einen R-Arm randomisiert. Nach 2 Jahren Erhaltungstherapie wird der MRD-Status erhoben, um über die Therapiefortführung zu entscheiden. MRD-positive Patienten setzen die zugewiesene Behandlung fort. MRD-negative Patienten werden erneut randomisiert, um entweder die zugewiesene Behandlung fortzusetzen oder abzubrechen. Die Patienten werden nach dieser 2. Randomisierung bis zu 7 Jahre innerhalb der Studie behandelt und von der 1. Randomisierung an bis zu 15 Jahre lang nachverfolgt. Die Auswertung zum primären Datenschnitt wird gemäß clinicaltrials.gov im Juli 2029, die Finalisierung der Studie im Juli 2040 erwartet (76). Diese Studie wird zusätzliche Evidenz zur Erhaltungstherapie mit D-R liefern und untersucht weiter das Konzept der begrenzten/finiten Therapie sowie der Therapiesteuerung über MRD-Negativität.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie PERSEUS werden erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom eingeschlossen, die für eine Hochdosismethotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Damit entspricht die Studienpopulation den im Anwendungsgebiet charakterisierten Studienteilnehmern. Das Studienkollektiv umfasst erwachsene Teilnehmer bis 70 Jahre.

Insgesamt werden 709 Studienteilnehmer in die Studie PERSEUS randomisiert, davon 355 Studienteilnehmer in den D-VRd-Arm und 354 Studienteilnehmer in den VRd-Arm. Die detaillierte Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.9.

Die Studienpopulation entspricht der Zulassungspopulation im Anwendungsgebiet. Ein Zuschnitt ist nicht erforderlich.

4.3.1.2.1.3 Intervention

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

Induktions- und Konsolidierungstherapie

Daratumumab

In den Zyklen 1-2 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 1.800 mg subkutan (s.c.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22, in den Zyklen 3-6 (Länge: 28 Tage) in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. an den Tagen 1 und 15 verabreicht.

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Lenalidomid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg oral (per os, p.o.). an den Tagen 1-21 verabreicht.

Dexamethason

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1 bis 4 und 9 bis 12 verabreicht. An den Tagen der Daratumumab-Infusion wird Dexamethason p.o oder i.v. 1 bis 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion gegeben.

Erhaltungstherapie

Daratumumab

Für die Erhaltungstherapie wird Daratumumab ab Zyklus 7 in einer Dosierung von 1.800 mg s.c. jeweils an Tag 1 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Dies wird bis zum Erreichen einer mindestens 12 Monate anhaltenden MRD-Negativität und einer bereits mindestens 24-monatigen Erhaltungstherapie fortgeführt. Bei bestätigtem Verlust der CR oder einem Wiederauftreten einer MRD bei 10⁻⁴ oder höher müssen die Studienteilnehmer die Behandlung mit Daratumumab wieder aufnehmen und bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität fortführen. Bei erneuter Einleitung der Daratumumab-Behandlung während der Erhaltungstherapie wird Daratumumab in einer Dosis von 1.800 mg s.c. verabreicht: wöchentlich für 8 Wochen, dann alle 2 Wochen für 16 Wochen, dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Lenalidomid

Für die Erhaltungstherapie wird Lenalidomid ab Zyklus 7 täglich in einer Dosierung von 10 mg p.o. verabreicht. Bei guter Verträglichkeit kann im Ermessen des behandelnden Arztes die Dosis ab dem 3. Zyklus der Erhaltungstherapie (Zyklus 9) auf täglich 15 mg p.o. erhöht werden. Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid wird gemäß seiner Zulassung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität fortgeführt.

Autologe Stammzelltransplantation

Zwischen der Induktionstherapie (Zyklus 1-4) und der Konsolidierungstherapie (Zyklus 5-6) erfolgt innerhalb von 6 Wochen nach Zyklus 4 die Mobilisierung der Stammzellen gemäß dem lokalen Standard. Hierzu kann z. B. Plerixafor zusätzlich zu Standardmedikamenten wie Cyclophosphamid und Granulozyten-Kolonie-Stimulationsfaktor (G-CSF) eingesetzt werden, um eine ausreichende Mobilisierung sicherzustellen. Es folgt die Apherese. Die Anzahl der mobilisierten Stammzellen wird dokumentiert. Innerhalb von 2 Wochen nach der Stammzellmobilisierung erfolgt die Hochdosischemotherapie mit 200 mg/m² KOF Melphalan als Konditionierungstherapie über 24-48 Stunden vor der autologen Stammzelltransplantation.

Melphalan kann z. B. im Fall von Niereninsuffizienz auch in einer geringeren Dosis von 140 mg/m² KOF gegeben werden.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

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

Induktions- und Konsolidierungstherapie

Bortezomib

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht.

Lenalidomid

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg p.o. an den Tagen 1-21 verabreicht.

Dexamethason

In den Zyklen 1-6 (Länge: 28 Tage) wird Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1 bis 4 und 9 bis 12 verabreicht. An den Tagen der Daratumumab-Infusion wird Dexamethason p.o oder i.v. 1 bis 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion gegeben.

Autologe Stammzelltransplantation

Zwischen der Induktionstherapie (Zyklus 1-4) und der Konsolidierungstherapie (Zyklus 5-6) erfolgt innerhalb von 6 Wochen nach Zyklus 4 die Mobilisierung der Stammzellen gemäß dem lokalen Standard. Hierzu kann z. B. Plerixafor zusätzlich zu Standardmedikamenten wie Cyclophosphamid und G-CSF eingesetzt werden, um eine ausreichende Mobilisierung sicherzustellen. Es folgt die Apherese. Die Anzahl der mobilisierten Stammzellen wird dokumentiert. Innerhalb von 2 Wochen nach der Stammzellmobilisierung erfolgt die Hochdosischemotherapie mit 200 mg/m² KOF Melphalan als Konditionierungstherapie über 24-48 Stunden vor der autologen Stammzelltransplantation. Melphalan kann z. B. im Fall von Niereninsuffizienz auch in einer geringeren Dosis von 140 mg/m² KOF gegeben werden.

Erhaltungstherapie

Lenalidomid

Für die Erhaltungstherapie wird Lenalidomid ab Zyklus 7 täglich in einer Dosierung von 10 mg p.o. verabreicht. Bei guter Verträglichkeit kann im Ermessen des behandelnden Arztes die Dosis ab dem 3. Zyklus der Erhaltungstherapie (Zyklus 9) auf täglich 15 mg p.o. erhöht werden. Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid wird gemäß seiner Zulassung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität fortgeführt.

Die Vergleichstherapie der Studie PERSEUS stellt für alle Studienteilnehmer eine geeignete Behandlung dar. Somit ist die Studie PERSEUS hinsichtlich der eingesetzten Therapieregime geeignet, den Zusatznutzen für die Teilsequenz der Induktions- und Konsolidierungstherapie

mit D-VRd, sowie auch für die Gesamtsequenz mit der sich anschließenden Erhaltungstherapie mit D-R nachzuweisen.

4.3.1.2.1.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie

Die Tabelle 4-15 fasst die Behandlungs- und die Beobachtungsdauern zum primären Datenschnitt jeweils für den Interventionsarm und den Kontrollarm zusammen.

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer der Studienphase Endpunktkategorie	PERSEUS					
	Gesamtsequenz Induktion-Konsolidierung- Erhaltung			Teilsequenz Induktion-Konsolidierung		
	D-VRd Median [Monate]	VRd Median [Monate]	Gesamt Median [Monate]	D-VRd Median [Monate]	VRd Median [Monate]	Gesamt Median [Monate]
ITT-Population	N=355	N=354	N=709	N=355	N=354	N=709
Sicherheitspopulation	N=351	N=347	N=698	N=351	N=347	N=698
Behandlungsdauer ^a	45,73	42,19	45,14	9,33	9,20	9,23
Beobachtungsdauer ^a						
Gesamtüberleben	47,57	47,38	47,51	10,12	10,15	10,15
Progressionsfreies Überleben	46,85	46,52	46,78	10,05	10,12	10,09
EQ-5D-5L	44,76	44,45	44,62	9,86	9,73	9,79
EORTC QLQ-C30	44,68	43,57	44,35	9,86	9,69	9,76
EORTC QLQ-MY20	44,68	43,55	44,30	9,82	9,66	9,73
Verträglichkeit	46,69	43,14	46,09	10,28	10,15	10,19
<p>a: 1. Datenschnitt (01.08.2023) Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; 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. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 7, Tabelle TSIFU01 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).</p>						

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum und Datenschnitte

In der Studie PERSEUS beginnt der Einschluss von Studienteilnehmern am 03.01.2019 (Datum, zu dem der erste Studienteilnehmer das Screening begonnen hat). Der Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts für die primäre Analyse (entspricht der 1. Interimsanalyse) ist der 01.08.2023. Gemäß Statistischem Analyseplan sind zwei Interimsanalysen und eine finale Analyse in Hinblick auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* geplant. Sofern

sich in einer der Interimsanalysen bereits statistisch signifikante Ergebnisse im Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigen, handelt es sich um die primäre Analyse. Die 1. Interimsanalyse ist für den Zeitpunkt des Erreichens von etwa 143 *PFS*-Ereignissen geplant (das entspricht etwa 50% der insgesamt geplanten Ereignisse). Die 2. Interimsanalyse ist für den Zeitpunkt des Erreichens von etwa 185 *PFS*-Ereignissen geplant (65% der insgesamt geplanten Ereignisse), die finale Analyse zum Zeitpunkt des Erreichens von etwa 285 *PFS*-Ereignissen.

Die geplante Gesamtstudiendauer ist gleichzusetzen mit dem Langzeit Follow-up bezüglich des *Gesamtüberlebens*, das fortgeführt wird, bis etwa 310 Todesfälle beobachtet werden oder bis 9 Jahre nach der Randomisierung des letzten eingeschlossenen Studienteilnehmers vergangen sind, je nachdem, was früher eintritt.

Der in diesem Dossier dargestellte und für die Nutzenbewertung relevante 1. Datenschnitt der Studie PERSEUS ist der primäre Datenschnitt. Er bezieht sich auf den Erhebungszeitraum vom 03.01.2019 bis zum 01.08.2023. Es handelt sich dabei um die im Statistischen Analyseplan präspezifizierte 1. Interimsanalyse der Studie PERSEUS. Präsentiert werden für diesen Datenschnitt die Ergebnisse für die **Gesamtsequenz** bestehend aus einer Induktion und Konsolidierung mit D-VRd (vor und nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation) und einer Erhaltung mit D-R. Des Weiteren werden im Dossier die Ergebnisse der **Teilsequenz** Induktion und Konsolidierung mit D-VRd zum jeweils individuellen Datum des Abschlusses der Konsolidierungstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von D-VRd gegenüber VRd berichtet (zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.4.1). Sowohl für die Gesamtsequenz als auch für die Teilsequenz liegen Daten zu allen Endpunktkategorien vollständig vor.

Für die Studie PERSEUS sind weitere Datenschnitte geplant, die in der Tabelle 4-16 zusammengefasst sind. Die Angaben entsprechen den mit Protokollamendment 5 vom 28. Februar 2024 eingeführten Änderungen.

Tabelle 4-16: Übersicht der Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS		
Datenschnitt	Grund	Endpunkte
1. <u>Datenschnitt</u> 01.08.2023	Primäre Analyse (1. Interimsanalyse bei Eintritt von etwa 143 PFS-Ereignissen (ca. 50% der insgesamt geplanten Ereignisse))	Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte aus allen Endpunktkategorien (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.8)
2. <u>Datenschnitt</u> 01.02.2024	120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt	Gesamtüberleben, Verträglichkeitsendpunkte
1. OS- <u>Interimsanalyse</u> geplant	Bei Eintritt von etwa 285 PFS-Ereignissen und von etwa 170 OS-Ereignissen (55% der insgesamt geplanten Ereignisse)	
2. OS- <u>Interimsanalyse</u> geplant	Bei Eintritt von etwa 233 OS-Ereignissen (75% der insgesamt geplanten Ereignisse)	
Finale OS-Analyse geplant	Bei Eintritt von etwa 310 OS-Ereignissen	
Anmerkungen: Gemäß Protokollamendment 5 entfällt bei Eintritt von etwa 185 PFS-Ereignissen die 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben und damit die 2. Interimsanalyse für das PFS. Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).		

4.3.1.2.1.7 Folgetherapien

Die Studienteilnehmer der Studie PERSEUS können nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine oder mehrere Folgetherapien erhalten. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts erhielten 33 (9,4%) der Studienteilnehmer im D-VRd-Arm und 93 (26,8%) der Studienteilnehmer im VRd-Arm eine Folgetherapie. Die Folgetherapien sind in der Tabelle 4-17 als Einzelsubstanzen nach Substanzklassen separat für jeden Arm und gesamt dargestellt, in der Tabelle 4-18 als die entsprechenden Therapiekombinationen.

Tabelle 4-17: Folgetherapien – Einzelsubstanzen nach Substanzklassen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS			
	D-VRd	VRd	Gesamt
Sicherheitspopulation	N=351	N=347	N=698
1. Datenschnitt (01.08.2023)			
Studienteilnehmer mit einer oder mehreren nachfolgenden Myelomtherapien ^a	33 (9,4%)	93 (26,8%)	126 (18,1%)
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender Operation	1 (0,3%)	2 (0,6%)	3 (0,4%)
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender Strahlentherapie	5 (1,4%)	10 (2,9%)	15 (2,1%)

PERSEUS			
	D-VRd	VRd	Gesamt
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation	0	2 (0,6%)	2 (0,3%)
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation	10 (2,8%)	15 (4,3%)	25 (3,6%)
Anzahl Studienteilnehmer mit nachfolgender systemischer Therapie	33 (9,4%)	93 (26,8%)	126 (18,1%)
Therapeutische Klasse/Pharmakologische Klasse/Bevorzugter Begriff für die nachfolgende systemische Therapie ^{b, c}			
Antineoplastische Wirkstoffe	31 (93,9%)	89 (95,7%)	120 (95,2%)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	27 (81,8%)	65 (69,9%)	92 (73,0%)
Carfilzomib	23 (69,7%)	43 (46,2%)	66 (52,4%)
Bortezomib	9 (27,3%)	28 (30,1%)	37 (29,4%)
Cisplatin	4 (12,1%)	4 (4,3%)	8 (6,3%)
Venetoclax	1 (3,0%)	4 (4,3%)	5 (4,0%)
CAR-T-Zellen nos	2 (6,1%)	2 (2,2%)	4 (3,2%)
Mezigdomid	1 (3,0%)	2 (2,2%)	3 (2,4%)
Carboplatin	1 (3,0%)	1 (1,1%)	2 (1,6%)
Ciltacabtagene autoleucel	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Idecabtagen vicleucel	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Panobinostat	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Selinexor	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Tinostamustin	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Monoklonal Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	16 (48,5%)	73 (78,5%)	89 (70,6%)
Daratumumab	6 (18,2%)	62 (66,7%)	68 (54,0%)
Isatuximab	3 (9,1%)	10 (10,8%)	13 (10,3%)
Belantamab Mafodotin	6 (18,2%)	5 (5,4%)	11 (8,7%)
Teclistamab	4 (12,1%)	6 (6,5%)	10 (7,9%)
Elranatamab	0	6 (6,5%)	6 (4,8%)
Elotuzumab	1 (3,0%)	3 (3,2%)	4 (3,2%)
Modakafusp alfa	1 (3,0%)	2 (2,2%)	3 (2,4%)
Talquetamab	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Alkylantien	17 (51,5%)	32 (34,4%)	49 (38,9%)
Cyclophosphamid	12 (36,4%)	22 (23,7%)	34 (27,0%)

PERSEUS			
	D-VRd	VRd	Gesamt
Melphalan	9 (27,3%)	14 (15,1%)	23 (18,3%)
Bendamustin	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Carmustin	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Lomustin	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	8 (24,2%)	7 (7,5%)	15 (11,9%)
Doxorubicin	6 (18,2%)	7 (7,5%)	13 (10,3%)
Doxorubicinhydrochlorid	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Pflanzenalkaloide und andere Naturprodukte	5 (15,2%)	7 (7,5%)	12 (9,5%)
Etoposid	5 (15,2%)	5 (5,4%)	10 (7,9%)
Vincristin	0	2 (2,2%)	2 (1,6%)
Antimetaboliten	1 (3,0%)	4 (4,3%)	5 (4,0%)
Fludarabin	0	3 (3,2%)	3 (2,4%)
Cytarabin	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Fludarabinphosphat	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Unkodiert	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Untersuchung von antineoplastischen Medikamenten	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	28 (84,8%)	78 (83,9%)	106 (84,1%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, unverändert	28 (84,8%)	78 (83,9%)	106 (84,1%)
Dexamethason	28 (84,8%)	78 (83,9%)	106 (84,1%)
Prednison	1 (3,0%)	1 (1,1%)	2 (1,6%)
Dexamethason-Phosphat	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Dexamethason-Natriumphosphat	1 (3,0%)	0	1 (0,8%)
Methylprednisolon	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Prednisolon	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Immunsuppressiva	21 (63,6%)	55 (59,1%)	76 (60,3%)
Immunsuppressiva	21 (63,6%)	55 (59,1%)	76 (60,3%)
Pomalidomid	14 (42,4%)	29 (31,2%)	43 (34,1%)
Lenalidomid	8 (24,2%)	24 (25,8%)	32 (25,4%)
Thalidomid	3 (9,1%)	5 (5,4%)	8 (6,3%)
Iberdomid	0	3 (3,2%)	3 (2,4%)

PERSEUS			
	D-VRd	VRd	Gesamt
Antithymozyten-Immunglobulin	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Ciclosporin	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
Mycophenolat Mofetil	0	1 (1,1%)	1 (0,8%)
<p>a: Prozentsätze sind mit der Anzahl Studienteilnehmer N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. b: Die Codierung erfolgt gemäß dem WHO-Wörterbuch für Arzneimittel (Version März 2023). c: Prozentsätze sind mit der Anzahl Studienteilnehmer, die eine systemische Therapie erhalten haben, in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); nos: nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified). Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 6 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>			

Tabelle 4-18: Folgetherapien – Arzneimittelkombinationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS		
	D-VRd	VRd
Sicherheitspopulation	N=351	N=347
1. Datenschnitt (01.08.2023)		
Studienteilnehmer mit einer oder mehreren nachfolgenden Myelomtherapien	33 (9,4%)	93 (26,8%)
Arzneimittelkombinationen		
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason	0	13
Carfilzomib-Daratumumab-Dexamethason	1	12
Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0	9
Carfilzomib-Dexamethason	6	8
Carfilzomib-Dexamethason-Isatuximab	1	7
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid	1	6
Lenalidomid	1	5
Belantamab mafodotin	2	4
Carfilzomib-Dexamethason-Lenalidomid	3	4
Elranatamab	0	4
Bortezomib-Dexamethason-Lenalidomid	0	3
Cyclophosphamid-Dexamethason-Pomalidomid	1	3
Daratumumab-Dexamethason-Iberdomid	0	3
Daratumumab-Teclistamab	0	3

PERSEUS		
	D-VRd	VRd
Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	1	3
Dexamethason-Pomalidomid	2	3
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	2	2
Bortezomib-Dexamethason-Pomalidomid	3	2
CAR-T-Zelltherapie nos	1	2
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason	4	2
Carfilzomib-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan (ASZT)	0	2
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Etoposid-Thalidomid	1	2
Cyclophosphamid	1	2
Daratumumab-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan (ASZT)	0	2
Daratumumab-Elranatamab	0	2
Daratumumab-Pomalidomid	0	2
Dexamethason-Elotuzumab-Pomalidomid	0	2
Dexamethason-Venetoclax	0	2
Modakafusp alfa	1	2
Teclistamab	3	2
Antithymocyte immunoglobulin-Fludarabin-Melphalan (allo-SZT)	0	1
Belantamab mafodotin-Cyclophosphamid	0	1
Bendamustine-Dexamethason-Pomalidomid	0	1
Bortezomib-Carfilzomib-Daratumumab-Dexamethason	0	1
Bortezomib-Cyclophosphamid-Daratumumab	0	1
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Melphalan (ASZT)	0	1
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Thalidomid	0	1
Bortezomib-Daratumumab	0	1
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Melphalan (ASZT)	0	1
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	0	1
Bortezomib-Dexamethason	0	1
Bortezomib-Dexamethason-Doxorubicin	0	1
Bortezomib-Dexamethason-Mezigdomid	0	1
Carboplatin-Cytarabine-Dexamethason	0	1

PERSEUS		
	D-VRd	VRd
Carfilzomib-Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Etoposid-Thalidomid	0	1
Carfilzomib-Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason	0	1
Carfilzomib-Daratumumab-Dexamethason-Dexamethasonphosphat	0	1
Carfilzomib-Daratumumab-Dexamethason-Venetoclax	0	1
Carfilzomib-Dexamethason (ASZT)	1	1
Carfilzomib-Dexamethason-Mezigdomid	1	1
Carfilzomib-Lenalidomid	0	1
Carmustin-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Prednisolon-Thalidomid	0	1
Ciclosporin-Fludarabin-Mycophenolat Mofetil-Panobinostat-Pomalidomid (allo-SZT)	0	1
Ciltacabtagene autoleucel-Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason-Fludarabin-Pomalidomid	0	1
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Etoposid (ASZT)	0	1
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Etoposid-Melphalan-Panobinostat-Pomalidomid (ASZT)	0	1
Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin	0	1
Cyclophosphamid-Dexamethason-Elotuzumab-Thalidomid	0	1
Cyclophosphamid-Doxorubicin-Prednison-Vincristin	0	1
Cyclophosphamid-Doxorubicin-Vincristin	0	1
Cyclophosphamide-Etoposid-Lomustin-Melphalan (ASZT)	0	1
Cyclophosphamid-Methylprednisolon	0	1
Daratumumab-Dexamethason-Teclistamab	0	1
Daratumumab-Lenalidomid-Melphalan (ASZT)	0	1
Daratumumab-Venetoclax	0	1
Dexamethason	0	1
Dexamethasone-Lenalidomid-Melphalan (ASZT)	0	1
Dexamethason-Melphalan (ASZT)	0	1
Dexamethason-Thalidomid	0	1
Doxorubicin-Pomalidomid	1	1
Untersuchung von antineoplastischen Medikamenten	0	1
Lenalidomid-Melphalan (ASZT)	1	1

PERSEUS		
	D-VRd	VRd
Melphalan (ASZT)	4	1
Pomalidomid	0	1
Belantamab Mafodotin-Bortezomib-Dexamethason-Doxorubicin	1	0
Belantamab Mafodotin-Carfilzomib-Dexamethason	1	0
Belantamab Mafodotin-Dexamethason-Pomalidomid	2	0
Bortezomib	1	0
Bortezomib-CAR-T-Zellen nos-Daratumumab-Dexamethason	1	0
Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason-Lenalidomid-Melphalan (ASZT)	1	0
Carboplatin-Cyclophosphamid-Doxorubicin-Etoposid-Melphalan (ASZT)	1	0
Carfilzomib	3	0
Carfilzomib-Dexamethason-Melphalan (ASZT)	1	0
Carfilzomib-Dexamethason-Pomalidomid	2	0
Carfilzomib-Dexamethason-Pomalidomid-Venetoclax	1	0
Carfilzomib-Dexamethason-Selinexor	1	0
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason Natriumphosphat-Etoposid	1	0
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicinhydrochlorid-Etoposid-Thalidomid	1	0
Cisplatin-Cyclophosphamid-Dexamethason-Doxorubicin-Etoposid	1	0
Cyclophosphamid-Daratumumab-Dexamethason-Pomalidomid	1	0
Cyclophosphamid-Dexamethason-Thalidomid	1	0
Cyclophosphamid-Fludarabin phosphate-Idcabtagen vicleucel	1	0
Cyclophosphamid-Pegyliertes liposomales Doxorubicin	1	0
Cyclophosphamid-Prednison	1	0
Daratumumab-Dexamethason-Isatuximab-Pomalidomid	1	0
Daratumumab-Lenalidomid	1	0
Daratumumab-Melphalan (ASZT)	1	0
Daratumumab-Pomalidomid-Teclistamab	1	0
Dexamethason-Doxorubicin-Elotuzumab-Pomalidomid	1	0
Dexamethason-Tinostamustin	1	0
Talquetamab-Teclistamab	1	0
Venetoclax	1	0

PERSEUS		
	D-VRd	VRd
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (hier ITT); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); nos: nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; SZT: Stammzelltransplantation. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).		

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

In der Studie PERSEUS werden die folgenden Endpunkte erhoben.

Primärer Endpunkt

- Progressionsfreies Überleben

Sekundäre Endpunkte

- MRD-Negativitätsrate zum Ende der Konsolidierung und über die gesamte Studie
- Gesamtansprechen, Raten sCR, Raten \geq CR, Raten \geq VGPR jeweils nach Induktion, nach ASZT, nach Konsolidierung und über die gesamte Studie
- PFS nach der nächsten Therapielinie (PFS2)
- Gesamtüberleben
- Zeit bis zum Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Funktionsskalen und Allgemeiner Gesundheitszustand
- EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen und Funktionsskalen
- EQ-5D-5L
- Verträglichkeit
- Pharmakokinetik von Daratumumab
- Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20
- Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical Resource Utilization, MRU)
- Stammzellausbeute nach Mobilisierung
- Zeit bis zur Regeneration nach ASZT
- Nutzen/Risiko-Bewertung des Stoppens der Daratumumab-Gabe nach Erreichen einer anhaltenden MRD-Negativität

Explorative Endpunkte

- Bewertung der Dauerhaftigkeit der MRD-Negativität

- Bewertung, ob das Monitorieren des Verlusts der MRD-Negativität im peripheren Blut eine empfindlichere Methode darstellt als die standardmäßige klinische Beurteilung eines Rückgangs des kompletten Ansprechens
- Bewertung des Zusammenhangs zwischen den Schwellenwerten für MRD-Negativität und der Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens
- Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Dauer einer anhaltenden MRD-Negativität und der Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens

4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie PERSEUS zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom typische Merkmale auf (siehe Tabelle 4-13).

Die Studienteilnehmer sind im Median 60 Jahre (D-VRd: 61 Jahre, VRd: 59 Jahre). Sie sind in beiden Armen zu einem geringeren Anteil weiblich (DVRd: 40,6%, VRd: 42,1%). Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer ist weiß (D-VRd: 93,0%, VRd: 91,2%) und nicht-spanischer oder nicht-lateinamerikanischer Ethnizität (D-VRd: 68,2%, VRd: 71,8%). Die Mehrheit der Studienteilnehmer weist zu Baseline einen ECOG-PS von 0 auf (D-VRd: 62,3%, VRd: 65,0%), nur ca. 5% der Studienteilnehmer haben einen ECOG-PS von 2 (D-VRd: 5,4%, VRd: 4,5%), ein Studienteilnehmer einen ECOG-PS von 3 (D-VRd: 0,3%).

Hinsichtlich der Schwere der Erkrankung gemäß ISS-Stadium sind die beiden Studienarme ausgewogen. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer weist ein Stadium I auf (D VRd: 52,4%, VRd: 50,4%), etwa ein Drittel ein Stadium II (D-VRd: 32,1%, VRd: 35,4%), bei verbleibenden Studienteilnehmern liegt ein Stadium III vor (D-VRd: 15,5%, VRd: 14,2%). Gemäß dem R-IIS-Stadium weist etwa ein Drittel der Studienteilnehmer ein Stadium 1 auf (D-VRd: 37,4%, VRd: 37,5%), etwas mehr als die Hälfte ein Stadium II (D-VRd: 55,8%, VRd: 57,7%) und nur ein geringer Anteil ein Stadium III (D-VRd: 6,8%, VRd: 4,8%).

Die Zeit von der Diagnose des Multiplen Myeloms bis zur Randomisierung beträgt im Median ca. 1 Monat (D-VRd: 1,18 Monate, VRd: 1,12 Monate).

Bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter wie Myelom-Typ, Art der messbaren Erkrankung, CRAB-Kriterien, Biomarker für Malignität, Anzahl der lytischen Knochenläsionen, Vorliegen einer diffusen Myelom-bedingten Osteopenie, Anzahl extramedullärer Plasmazytome, prozentualer Anteil Plasmazellen und Zytogenetisches Risiko sind die Profile zwischen den beiden Studienarmen zu Baseline ausgeglichen. Insgesamt ist die Verteilung auf die beiden Studienarme sehr ausgewogen.

Hinsichtlich der zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko) und der entsprechenden zu Baseline erhobenen Daten ergeben sich marginale Unterschiede (siehe Tabelle 4-19)Tabelle 4-19)Tabelle 4-19, die sich mit dem Zeitpunkt der Erhebung erklären lassen. Die zu Baseline erhobenen Charakteristika werden zum Zeitpunkt des Screenings

erhoben. Zum später stattfindenden Zeitpunkt der Randomisierung werden diese Faktoren erneut erhoben. Bei beiden Stratifizierungsfaktoren handelt es sich um Faktoren, die sich im Verlauf der Erkrankung ändern können. Um eine exakte Stratifizierung vornehmen zu können, erfolgt eine erneute Bestimmung dieser Faktoren.

Tabelle 4-19: Unterschiede der Stratifizierungsfaktoren in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie PERSEUS			
	Baseline		Randomisierung	
	D-VRd (N=355)	VRd (N=353)	D-VRd (N=355)	VRd (N=354)
ISS-Stadium I	186 (52,4%)	178 (50,4%)	177 (49,9%)	176 (49,7%)
ISS-Stadium II	114 (32,1%)	125 (35,4%)	127 (35,8%)	128 (36,2%)
ISS-Stadium III	55 (15,5%)	50 (14,2%)	51 (14,4%)	50 (14,1%)
	D-VRd (N=355)	VRd (N=354)	D-VRd (N=355)	VRd (N=354)
Standardrisiko oder unbestimmt	279 (78,6%)	276 (78,0%)	272 (76,6%)	272 (76,8%)
Hochrisiko	76 (21,4%)	78 (22,0%)	83 (23,4%)	82 (23,2%)
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ISS: International Staging System.				
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 5 und Tabelle TSIDEM03 (63)				

4.3.1.2.1.10 Auswirkungen der Globalen COVID-19-Pandemie

Alle Studienteilnehmer wurden zwischen dem 19. Januar 2019 und dem 3. Januar 2020 randomisiert. Da die Studie zum Zeitpunkt der Hochphase der COVID-19-Pandemie vor der Verfügbarkeit von Impfstoffen und/oder Behandlungen gerade vollständig rekrutiert hatte und im Gange war und Patienten mit multiplem Myelom im fortgeschrittenen Alter ein hohes Risiko haben, an einer schweren COVID-19-Infektion zu erkranken, 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 wurde am 6. Juli 2020 ein Amendment zum Studienprotokoll “COVID-19 and Natural Disaster Guidance on Study Conduct and COVID-19 Vaccine Timing” wirksam, das später mit Amendment 4 als Appendix 13 in das Studienprotokoll integriert wurde. In diesem COVID-19 Appendix sind die konkreten Maßnahmen zur Sicherstellung einer adäquaten Studienbehandlung, Datenerfassung und Datenauswertung erläutert. Weiterhin enthält er Angaben zur Bereitstellung von Studienmedikation, zum Umgang mit COVID-19-bezogenen Protokollabweichungen und Empfehlungen zu geeigneten Zeiten für eine Impfung gegen COVID-19, sowie für die Prävention und Behandlung von COVID-19. Diese Maßnahmen

werden dokumentiert und im Studienbericht dargestellt. Für die Wirksamkeitsanalysen werden Sensitivitätsanalysen unter Zensieren von COVID-19-Todesfällen dargestellt. Darüber hinaus wurden die Prüfarzte gemäß COVID-19 Appendix dazu angehalten, alle Fälle von COVID-19 zu dokumentieren und alle mit COVID-19 im Zusammenhang stehenden Ereignisse unter Angabe des Begriffs COVID-19 zu melden.

Die Verträglichkeitsdaten aus der Studie PERSEUS werden in Abschnitt 4.4.2 Verträglichkeitsdaten der Studie GRIFFIN (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.1) gegenübergestellt, die deutlich weniger durch die COVID-19 Pandemie beeinflusst wurde. Zum Zeitpunkt des COVID-19-Ausbruchs befanden sich bereits alle Studienteilnehmer der Studie GRIFFIN in der Phase der Erhaltungstherapie und etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte ihre Studienbehandlung gemäß Protokoll bereits abgeschlossen.

4.3.1.2.1.11 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Sponsor der Studie PERSEUS ist das European Myeloma Network (EMN), eine große Kooperation aus im Multiplen Myelom forschenden Ärzten, auch unter deutscher Beteiligung. Innerhalb der verschiedenen Arbeitsgruppen innerhalb des EMN arbeiten verschiedene deutsche Fachexperten mit, was als ein Hinweis darauf gesehen werden kann, dass die innerhalb dieser Forschungskoooperation durchgeführten Therapieansätze auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die Studie PERSEUS wird an insgesamt 115 Zentren innerhalb Europas und Australiens durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Spanien, Schweiz, Tschechien und der Türkei.

Knapp über 90% der eingeschlossenen Studienteilnehmer der Studie PERSEUS sind weißer Abstammung (D-VRd: 93,0%, VRd: 91,2%). Darüber hinaus liegen für die Studie PERSEUS 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 PERSEUS unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. In der Studie PERSEUS 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko; definiert durch Anwesenheit der Aberrationen del17p, t[4;14] oder t[14;16], gemäß Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening). Fehlen Angaben zur Zytogenetik aus dem Zentrallabor, kann mit Zustimmung des Monitors auf die lokalen Ergebnisse zurückgegriffen werden. Sind zentrale und lokale zytogenetische Ergebnisse nicht verfügbar, wird für den Studienteilnehmer ein Standardrisiko angenommen.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie PERSEUS 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 (24, 25) 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), das aus 2 Klinikern und 1 Statistiker besteht, eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss der Induktionsbehandlung (d. h. Zyklus 1 bis Zyklus 4) sowie der Stammzellmobilisierung und erneut nach etwa 100 Studienteilnehmern im Abschluss der Konsolidierung (d. h. Zyklus 5 und Zyklus 6). Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären PFS-Analyse prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei den beiden geplanten Interimsanalysen zum 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 PERSEUS 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 PERSEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie PERSEUS 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 PERSEUS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie PERSEUS ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidity											HRQoL	Verträglichkeit	
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Ansprechen	Zeit bis zum Ansprechen	Dauer des Ansprechens	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	MRD-Negativität	Anhaltende MRD-Negativität	Dauer der MRD-Negativität	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-MY20	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen	UE
PERSEUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; 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; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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. 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 4.2.5.4.1). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Teilsequenz werden Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen und zum Abschluss der Konsolidierungstherapie noch leben, zum Zeitpunkt des Endes der Konsolidierungstherapie zensiert. Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen und bis zum Studientag 308 noch leben, werden zum Tag 308 zensiert. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p> <p>Ergänzend werden die Ereignisse des 120-Sicherheitsdatenschnitts berichtet.</p>
Abkürzungen: 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *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
PERSEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie PERSEUS 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.

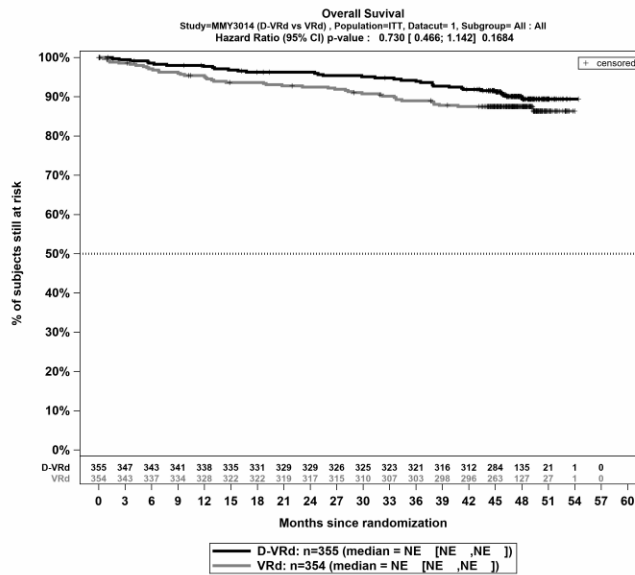
Gesamtsequenz

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

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Gesamtüberleben – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	34/355 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1684	0,1666
	VRd	44/354 (12,4%)	NA [NA; NA]		
2. Datenschnitt (01.02.2024)					
PERSEUS	D-VRd	39/355 (10,9%)	NA ^e		
	VRd	51/354 (14,4%)			
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). e: Aufgrund des vorab geplanten alpha-Spendings erfolgt keine statistische Testung. Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 12 (63); Bericht zum 120-Tagesicherheitsdatenschnitt (79) Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (9,6%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (12,4%). 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=0,73 [0,47; 1,14]; p=0,1684).

Die Abbildung 4-6 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

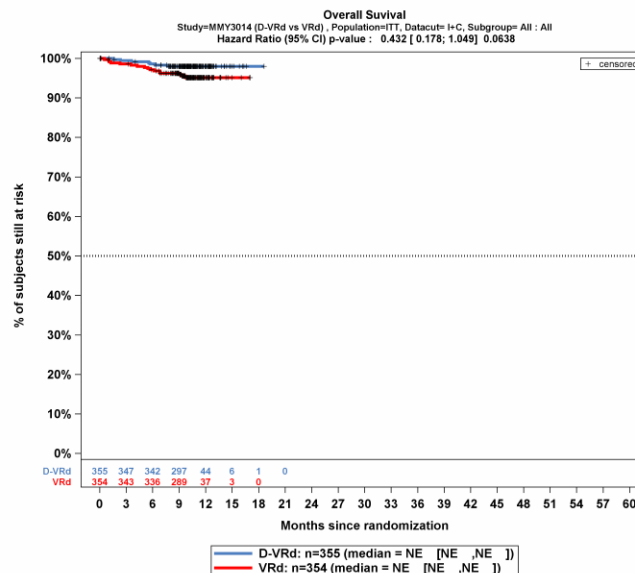
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

TeilsequenzTabelle 4-25: Ergebnisse für *Gesamtüberleben – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Gesamtüberleben – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	7/355 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,18; 1,05] p=0,0638	0,0562
	VRd	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben – Teilsequenz* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (2,0%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (4,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0638).

Die Abbildung 4-7 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 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 4-26: Operationalisierung von *Progressionsfreies Überleben*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>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.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (24, 25) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression aufweisen und am Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, für die nach der Krankheitsbeurteilung zu Baseline keine weitere Krankheitsbeurteilung vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>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.</p> <p>Studienteilnehmer, deren Krankheitsprogression oder Tod nach dem Fehlen von 2 oder mehr konsekutiven Krankheitsbeurteilungen eintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p>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.</p> <p>Für die Teilsequenz werden Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen und zum Abschluss der Konsolidierungstherapie noch leben und keine Krankheitsprogression aufweisen, zum Zeitpunkt des Endes der Konsolidierungstherapie zensiert. Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen und bis zum Studientag 308 noch leben und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Tag 308 zensiert. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p>

Studie	Operationalisierung
	<i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 01.08.2023
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; 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 4-27: 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
PERSEUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) 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. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie

PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie PERSEUS 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.

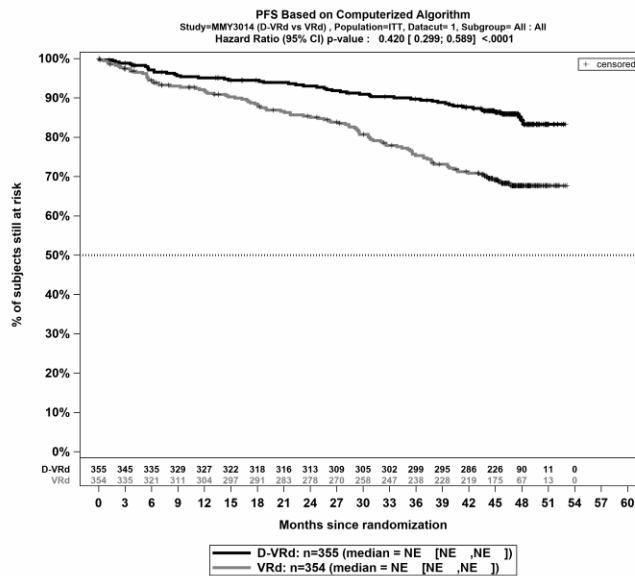
Gesamtsequenz

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	50/355 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,30; 0,59] p<0,0001	<0,0001
	VRd	103/354 (29,1%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 8 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (14,1%) und im Kontrollarm 103 Ereignisse (29,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,42 [0,30; 0,59]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-9 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

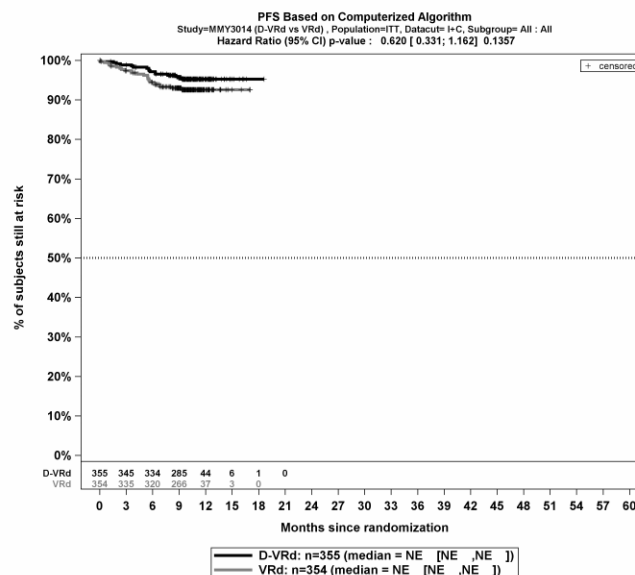
Teilsequenz

Tabelle 4-29: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Progressionsfreies Überleben – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	16/355 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,33; 1,16] p=0,1357	0,1319
	VRd	25/354 (7,1%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben – Teilsequenz* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (4,5%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (7,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,62 [0,33; 1,16]; p=0,1357).

Die Abbildung 4-10 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von *Zeit bis zur Krankheitsprogression*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Zeit bis zur Krankheitsprogression</i> ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien.</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (24, 25) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer, die keine Krankheitsprogression aufweisen und am Stichtag der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p>Studienteilnehmer, für die nach der Krankheitsbeurteilung zu Baseline keine weitere Krankheitsbeurteilung vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>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.</p> <p>Studienteilnehmer, deren Krankheitsprogression nach dem Fehlen von 2 oder mehr konsekutiven Krankheitsbeurteilungen eintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert.</p> <p>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.</p> <p>Für die Teilsequenz werden Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen und zum Abschluss der Konsolidierungstherapie noch leben und keine Krankheitsprogression aufweisen, zum Zeitpunkt des Endes der Konsolidierungstherapie zensiert. Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen und bis zum Studientag 308 noch leben und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Tag 308 zensiert. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zur Krankheitsprogression* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

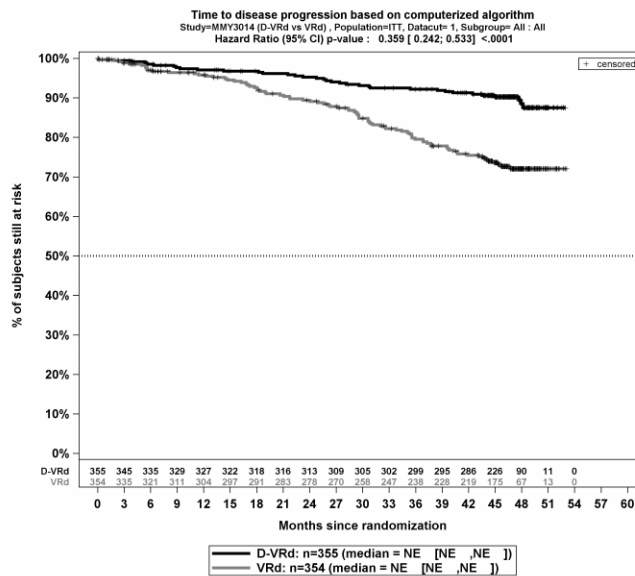
Gesamtsequenz

Tabelle 4-32: Ergebnisse für *Zeit bis zur Krankheitsprogression* – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	35/355 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,24; 0,53] p<0,0001	<0,0001
	VRd	84/354 (23,7%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (9,9%) und im Kontrollarm 84 Ereignisse (23,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,24; 0,53]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-12 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

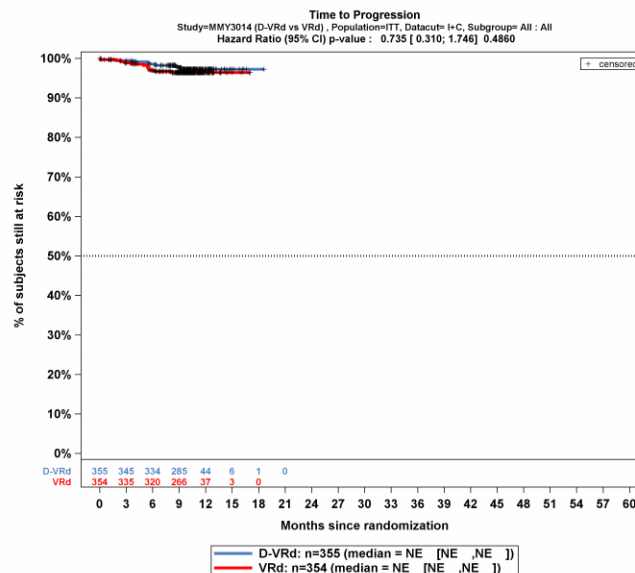
Teilsequenz

Tabelle 4-33: Ergebnisse für *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur Krankheitsprogression – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	9/355 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,31; 1,75] p=0,4860	0,4843
	VRd	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Teilsequenz* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (2,5%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,4%). 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=0,73 [0,31; 1,75]; p=0,4860).

Die Abbildung 4-13 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* – *Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.3 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*.

4.3.1.3.1.2.3.1 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 4-34: Operationalisierung von Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Ansprechen</i> $\geq CR$ ($\geq CR = sCR + CR$) ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während der Studie ein CR oder sCR gemäß den IMWG-Kriterien (24, 25) erreichen. Das jeweilige Ansprechen muss jedoch vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie erreicht werden.</p> <p>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 (24, 25) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>Die IMWG-Kriterien sehen die folgenden Kategorisierungen des Ansprechens vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR (stringentes komplettes Ansprechen) • CR (komplettes Ansprechen) • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) • PR (partielles Ansprechen) • MR (geringes Ansprechen) • SD (stabile Erkrankung) • PD (progrediente Erkrankung) <p>In diesem Dossier wird neben dem Endpunkt <i>Ansprechen</i> $\geq CR$ zusätzlich der Anteil der Studienteilnehmer dargestellt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation ein</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser</i> ($\geq VGPR = sCR + CR + VGPR$) • <i>Gesamtansprechen</i> ($\geq PR = sCR + CR + VGPR + PR = ORR$) <p>erreicht haben.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Der Endpunkt wird dichotom ausgewertet, daher erfolgen keine Zensierungen.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertung 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 Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p>Für die Teilsequenz handelt es sich um eine präspezifizierte Auswertung.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p>

Studie	Operationalisierung
	1. Datenschnitt: 01.08.2023
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); MR: geringes Ansprechen (Minor Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); ITT: Intention To Treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Disikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; 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 *Ansprechrates* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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(24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrates* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrates* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrates* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrates* ist in der Studie PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrates* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Gesamtsequenz

Tabelle 4-36: Ergebnisse für *Ansprechrate* – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Ansprechen \geqCR – Gesamtsequenz					
PERSEUS	312/355 (87,9%)	248/354 (70,1%)	3,13 [2,11; 4,64] p<0,0001	1,26 [1,16; 1,36] p<0,0001	17,90% [12,10%; 23,70%] p<0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geqVGPR=sCR+CR+VGPR) – Gesamtsequenz					
PERSEUS	338/355 (95,2%)	316/354 (89,3%)	2,40 [1,33; 4,35] p=0,0029	1,07 [1,02; 1,11] p=0,0031	6,00% [2,10%; 9,90%] p=0,0028
Gesamtansprechen (\geqPR=sCR+CR+VGPR+PR=ORR) – Gesamtsequenz					
PERSEUS	343/355 (96,6%)	332/354 (93,8%)	1,89 [0,92; 3,88] p=0,0762	1,03 [1,00; 1,06] p=0,0771	2,90% [-0,30%; 6,00%] p=0,0760
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (very good Partial Response); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 10 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechen \geq CR – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 312 Ereignisse (87,9%) und im Kontrollarm 248 Ereignisse (70,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,13 [2,11; 4,64]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,26 [1,16; 1,36]; p<0,0001) und

die Risikodifferenz (RD=17,90% [12,10%; 23,70%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 338 Ereignisse (95,2%) und im Kontrollarm 316 Ereignisse (89,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,40 [1,33; 4,35]; $p=0,0029$), das Relative Risiko (RR=1,07 [1,02; 1,11]; $p=0,0031$) und die Risikodifferenz (RD=6,00% [2,10%; 9,90%]; $p=0,0028$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechen ($\geq PR$) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 343 Ereignisse (96,6%) und im Kontrollarm 332 Ereignisse (93,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Teilsequenz

Tabelle 4-37: Ergebnisse für *Ansprechrate – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Ansprechen $\geq CR$ – Teilsequenz					
PERSEUS	158/355 (44,5%)	123/354 (34,7%)	1,51 [1,11; 2,05] $p=0,0078$	1,28 [1,07; 1,54] $p=0,0081$	9,80% [2,60%; 16,90%] $p=0,0073$
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq VGPR=sCR+CR+VGPR$) – Teilsequenz					
PERSEUS	323/355 (91,0%)	291/354 (82,2%)	2,20 [1,40; 3,47] $p=0,0005$	1,11 [1,04; 1,17] $p=0,0006$	8,80% [3,90%; 13,80%] $p=0,0005$
Gesamtansprechen ($\geq PR=sCR+CR+VGPR+PR=ORR$) – Teilsequenz					
PERSEUS	338/355 (95,2%)	326/354 (92,1%)	1,71 [0,92; 3,18] $p=0,0872$	1,03 [0,99; 1,07] $p=0,0874$	3,10% [-0,40%; 6,70%] $p=0,0862$

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (very good Partial Response); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 19 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Ansprechen \geq CR* – *Teilsequenz* im Behandlungsarm 158 Ereignisse (44,5%) und im Kontrollarm 123 Ereignisse (34,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0078), das Relative Risiko (RR=1,28 [1,07; 1,54]; p=0,0081) und die Risikodifferenz (RD=9,80% [2,60%; 16,90%]; p=0,0073) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geq VGPR)* – *Teilsequenz* im Behandlungsarm 323 Ereignisse (91,0%) und im Kontrollarm 291 Ereignisse (82,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,20 [1,40; 3,47]; p=0,0005), das Relative Risiko (RR=1,11 [1,04; 1,17]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=8,80% [3,90%; 13,80%]; p=0,0005) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechen (\geq PR)* – *Teilsequenz* im Behandlungsarm 338 Ereignisse (95,2%) und im Kontrollarm 326 Ereignisse (92,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.3.2 Zeit bis zum Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von *Zeit bis zum Ansprechen*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>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 (PR oder besser) für Studienteilnehmer, die ein PR oder besser als bestes Ansprechen zeigen.</p> <p>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 (24, 25) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p>In diesem Dossier werden die folgenden Zeiten bis zum Ansprechen berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser</i> ($\geq CR = sCR + CR$) • <i>Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser</i> ($\geq VGPR = sCR + CR + VGPR$) • <i>Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser</i> ($\geq PR = sCR + CR + VGPR + PR$) <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Im Rahmen der Auswertung dieses Endpunkts innerhalb der ITT-Population werden Studienteilnehmer, die bis zum Datenschnitt oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie nicht mindestens ein partielles Ansprechen erreicht haben, gemäß Statistischem Analyseplan entsprechend zum Datenschnitt bzw. zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Für die Teilsequenz werden Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen und zum Abschluss der Konsolidierungstherapie noch leben und keine Krankheitsprogression aufweisen, zum Zeitpunkt des Endes der Konsolidierungstherapie zensiert. Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen und bis zum Studientag 308 noch leben und keine Krankheitsprogression aufweisen, werden zum Tag 308 zensiert. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser innerhalb der ITT-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Durch diese Beschränkung liegt eine Abweichung vom ITT-Prinzip vor. Daher wird für dieses Dossier die Auswertung der gesamten ITT-Population als Analyse-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
<p>Abkürzungen: PR: partielles Ansprechen (Partial Response); IMWG: International Myeloma Working Group; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response) ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System.</p>	

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

Tabelle 4-39: 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
PERSEUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) 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 innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem Ansprechen PR oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 3,4% $((355-343)/355)$, für den VRd-Arm 6,2% $((354-332)/354)$. Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Daher wird für dieses Dossier der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* in der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* ist in der Studie PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen 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.

Gesamtsequenz

Tabelle 4-40: Ergebnisse für *Zeit bis zum Ansprechen* – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

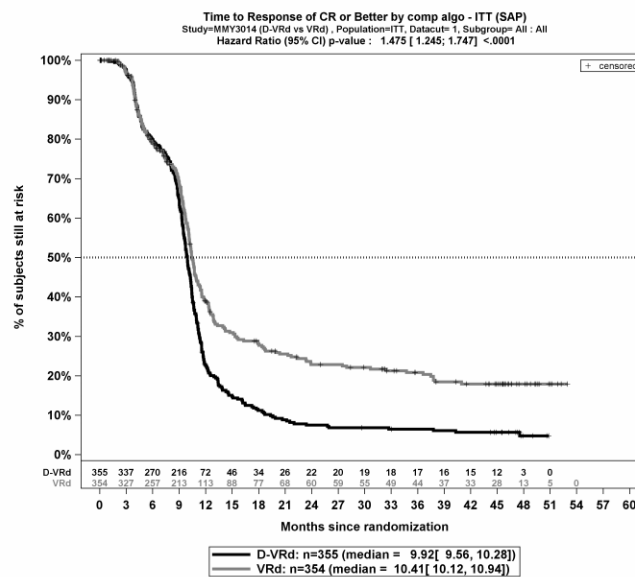
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (\geqCR) – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	312/355 (87,9%)	9,92 [9,56; 10,28]	1,48 [1,25; 1,75] p<0,0001	<0,0001
	VRd	248/354 (70,1%)	10,41 [10,12; 10,94]		
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geqVGPR) – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	338/355 (95,2%)	1,97 [1,91; 2,00]	1,37 [1,17; 1,60] p<0,0001	<0,0001
	VRd	316/354 (89,3%)	2,37 [2,00; 2,83]		
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR) – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	343/355 (96,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,19 [1,02; 1,38] p=0,0286	0,0150
	VRd	332/354 (93,8%)	1,05 [1,02; 1,05]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TEFTR01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (\geq CR) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 312 Ereignisse (87,9%) und im Kontrollarm 248 Ereignisse (70,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,92 Monate im Behandlungsarm und 10,41 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,48 [1,25; 1,75]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 338 Ereignisse (95,2%) und im Kontrollarm 316 Ereignisse (89,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,97 Monate im Behandlungsarm und 2,37 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,37 [1,17; 1,60]; $p < 0,0001$).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Gesamtansprechen ($\geq PR$) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 343 Ereignisse (96,6%) und im Kontrollarm 332 Ereignisse (93,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 1,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,19 [1,02; 1,38]; $p = 0,0286$).

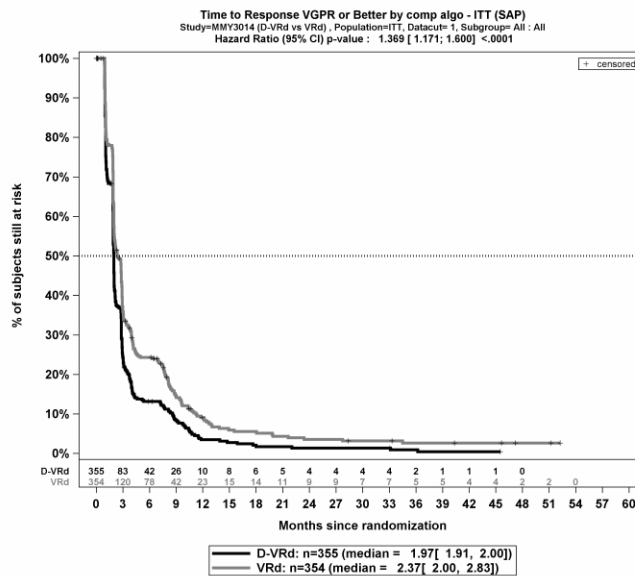
Die Abbildung 4-16, Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

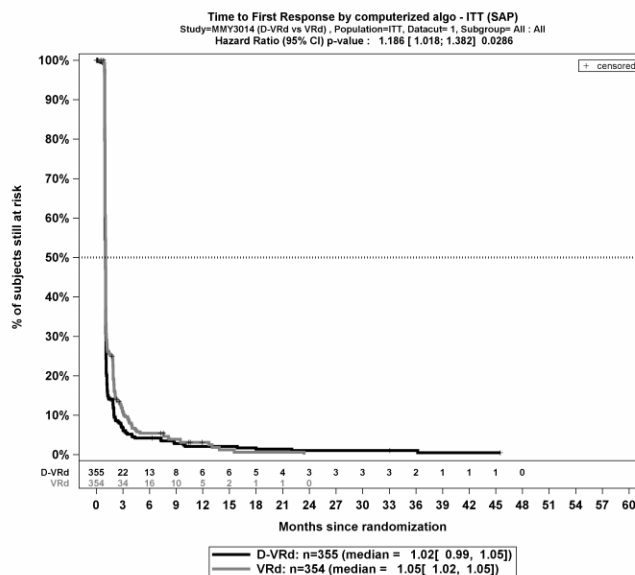
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser ($\geq CR$) – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$)* – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Gesamtansprechen ($\geq PR$)* – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

TeilsequenzTabelle 4-41: Ergebnisse für *Zeit bis zum Ansprechen – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (\geqCR) – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	198/355 (55,8%)	10,15 [9,96; 10,35]	0,86 [0,71; 1,05] p=0,1358	0,1292
	VRd	229/354 (64,7%)	10,15 [10,02; 10,15]		
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geqVGPR) – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	340/355 (95,8%)	1,97 [1,91; 2,00]	1,27 [1,09; 1,48] p=0,0025	0,0018
	VRd	329/354 (92,9%)	2,46 [2,04; 2,83]		
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR) – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	350/355 (98,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,17 [1,00; 1,35] p=0,0457	0,0260
	VRd	348/354 (98,3%)	1,05 [1,02; 1,05]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

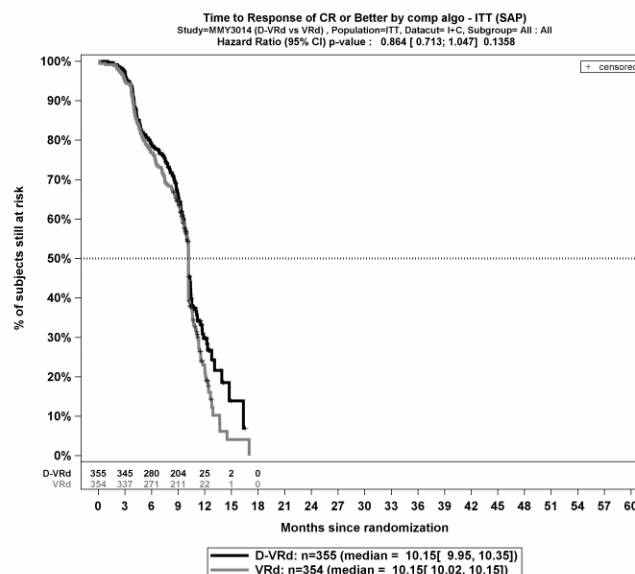
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (\geq CR) – Teilsequenz* im Behandlungsarm 198 Ereignisse (55,8%) und im Kontrollarm 229 Ereignisse (64,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,15 Monate im Behandlungsarm und 10,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,71; 1,05]; p=0,1358).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geq VGPR) – Teilsequenz* im Behandlungsarm 340 Ereignisse (95,8%) und im Kontrollarm 329 Ereignisse (92,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis

beträgt 1,97 Monate im Behandlungsarm und 2,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,27 [1,09; 1,48]; p=0,0025).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum Gesamtansprechen ($\geq PR$) – Teilsequenz* im Behandlungsarm 350 Ereignisse (98,6%) und im Kontrollarm 348 Ereignisse (98,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 1,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,17 [1,00; 1,35]; p=0,0457).

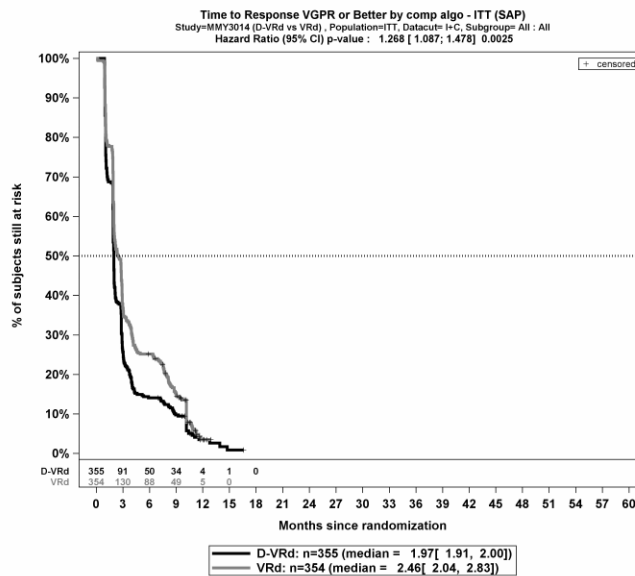
Die Abbildung 4-19, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

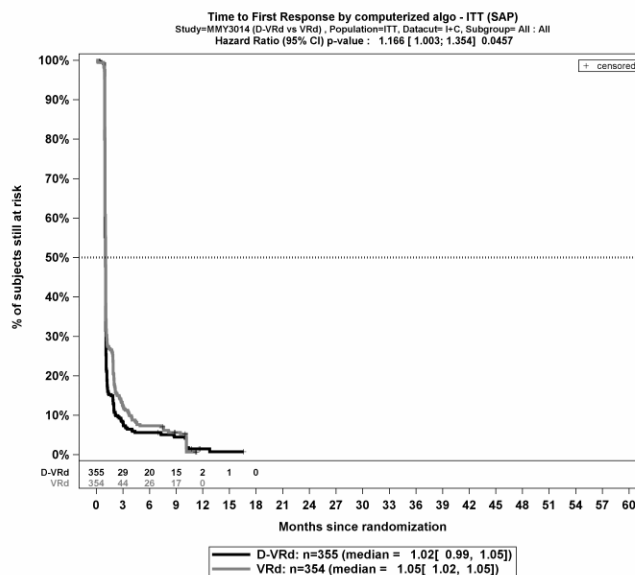
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser ($\geq CR$) – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-20:Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (≥VGPR) – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-21:Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Gesamtansprechen (≥PR) – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.3.3 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 4-42: Operationalisierung von *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>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.</p> <p>Der Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> $\geq CR$ ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation eines Ansprechen $\geq CR$ und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt</p> <p>Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (24, 25) basierenden Computeralgorithmus.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i>:</p> <p>Studienteilnehmer mit einem Ansprechen $\geq PR$, die keine Krankheitsprogression erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> $\geq CR$:</p> <p>Studienteilnehmer mit einem Ansprechen $\geq CR$, die keine Krankheitsprogression erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie zensiert.</p> <p>Für die Teilsequenz werden Studienteilnehmer mit einem Ansprechen $\geq PR$ bzw. $\geq CR$, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen und zum Abschluss der Konsolidierungstherapie keine Krankheitsprogression erlitten haben, zum Zeitpunkt des Endes der Konsolidierungstherapie zensiert. Studienteilnehmer mit einem Ansprechen $\geq PR$ bzw. $\geq CR$,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen und bis zum Studientag 308 keine Krankheitsprogression erlitten haben, werden zum Tag 308 zensiert. Studientag 308 ist der Tag in der Studie, an dem die meisten Studienteilnehmer die Konsolidierungstherapie beendet haben.</p> <p><i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser. Durch diese Beschränkung liegt eine Abweichung vom ITT-Prinzip vor.</p> <p><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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
<p>Abkürzungen: PR: partielles Ansprechen (Partial Response); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System.</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *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
PERSEUS	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) 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 *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem partiellen Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 3,4% ((355-343)/355), für den VRd-Arm 6,2% ((354-332)/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. 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 PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie PERSEUS 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.

Gesamtsequenz

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

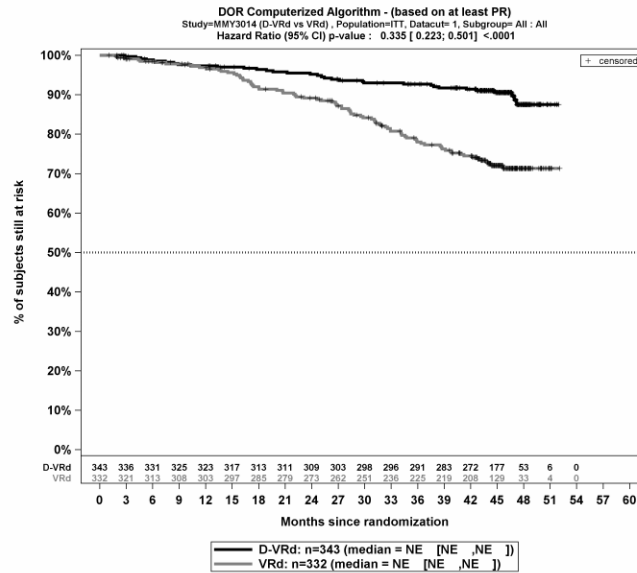
Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	33/343 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,22; 0,50] p<0,0001	<0,0001
	VRd	84/332 (25,3%)	NA [NA; NA]		
Dauer des Ansprechens ≥CR – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	23/312 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,24; 0,67] p=0,0005	0,0003
	VRd	44/248 (17,7%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: Population mit einem Ansprechen ≥PR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ≥CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response) oder besser; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TEFDOR01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 33 Ereignisse (9,6%) und im Kontrollarm 84 Ereignisse (25,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,22; 0,50]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens ≥CR – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (7,4%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (17,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei

Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,40 [0,24; 0,67]; p=0,0005).

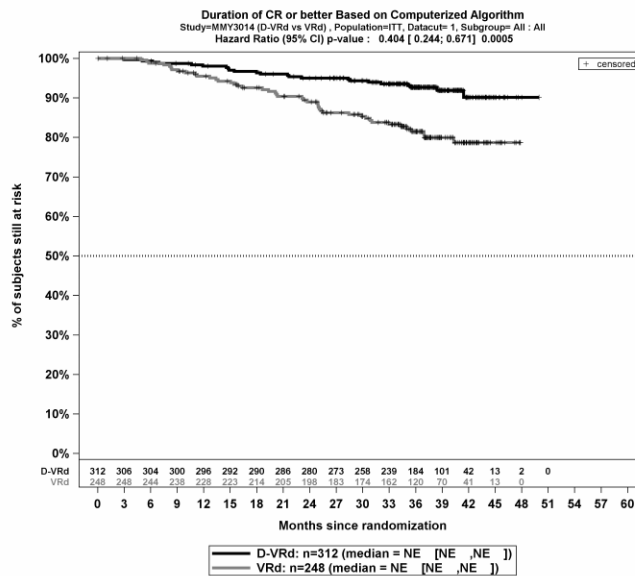
Die Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz* für die Population \geq PR der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz*, Population \geq PR, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq CR – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

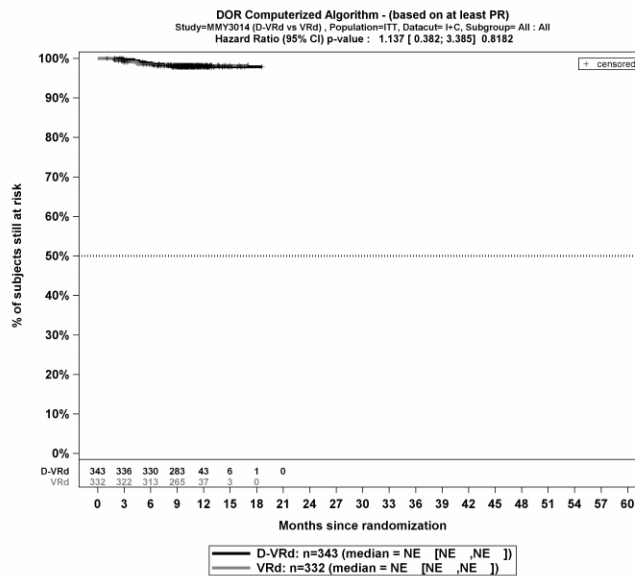
TeilsequenzTabelle 4-45: Ergebnisse für *Dauer des Ansprechens – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer des Ansprechens – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	7/343 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,38; 3,38] p=0,8182	0,8177
	VRd	6/332 (1,8%)	NA [NA; NA]		
Dauer des Ansprechens \geqCR – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	1/312 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,4088
	VRd	0/248 (0,0%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: Population mit einem Ansprechen \geqPR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; \geqCR: Komplettes Ansprechen (Complete Response) oder besser; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens – Teilsequenz* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (2,0%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,8%). 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 [0,38; 3,38]; p=0,8182).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens \geq CR – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). 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.

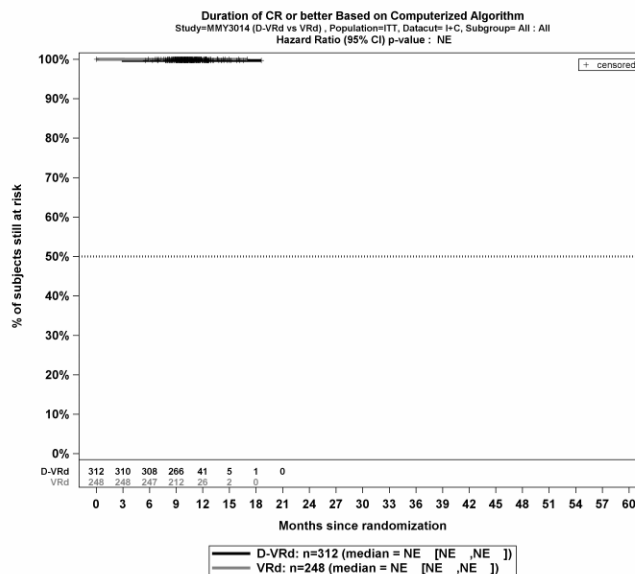
Die Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Teilsequenz* für die Population \geq PR der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* – Teilsequenz, Population \geq PR, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* \geq CR – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.4 MRD-Negativität – RCT

Unter diesem Abschnitt werden alle auf der MRD-Negativität basierenden Endpunkte aufgeführt. Dieses sind die verschiedenen *MRD-Negativitätsraten* sowie die *Dauer der MRD-Negativität*.

4.3.1.3.1.2.4.1 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 4-46: Operationalisierung von *MRD-Negativitätsrate*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>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.</p> <p>Im Dossier dargestellt werden die</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5} Zellen (im Folgenden: MRD-Negativitätsrate) • Anhaltende MRD-Negativitätsrate zum Schwellenwert 10^{-5} Zellen definiert als 2 aufeinanderfolgende MRD-Negativitäts-Ergebnisse gleich oder unterhalb von 10^{-5} Zellen, die mindestens 12 Monate voneinander entfernt liegen, ohne dass eine MRD-Positivität (10^{-4} Zellen oder höher) dazwischen festgestellt wird (im Folgenden: Anhaltende MRD-Negativitätsrate) <p>Studienteilnehmer mit positivem oder mehrdeutigem MRD-Status sowie mit fehlendem MRD-Status gelten als Studienteilnehmer mit nicht erreichter MRD-Negativität.</p> <p>Der MRD-Status wird mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Untersuchung des Knochenmarkaspirats untersucht. Falls diese Methode nicht zur Verfügung steht oder einer anderen Methode wissenschaftlich unterlegen ist, können alternative Methoden zur Bewertung des MRD-Status verwendet werden.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Der Endpunkt wird dichotom ausgewertet, daher erfolgen keine Zensierungen.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertung 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 Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p>Für die Teilsequenz handelt es sich um eine präspezifizierte Auswertung.</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p> <p>Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention To Treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; ISS: Internationale Staging System.</p>

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

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

Tabelle 4-47: 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
PERSEUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie PERSEUS 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.

Gesamtsequenz

Tabelle 4-48: Ergebnisse für MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz					
PERSEUS	267/355 (75,2%)	168/354 (47,5%)	3,40 [2,47; 4,69] p<0,0001	1,59 [1,40; 1,80] p<0,0001	27,80% [21,00%; 34,70%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz					
PERSEUS	230/355 (64,8%)	105/354 (29,7%)	4,42 [3,22; 6,08] p<0,0001	2,19 [1,83; 2,61] p<0,0001	35,20% [28,30%; 42,10%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ≥CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response) oder besser; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 11, Tabelle 15 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz im Behandlungsarm 267 Ereignisse (75,2%) und im Kontrollarm 168 Ereignisse (47,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,40 [2,47; 4,69]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,59 [1,40; 1,80]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=27,80% [21,00%; 34,70%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz im Behandlungsarm 230 Ereignisse (64,8%) und im Kontrollarm 105 Ereignisse (29,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,42 [3,22; 6,08]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,19 [1,83; 2,61];

$p < 0,0001$) und die Risikodifferenz ($RD = 35,20\%$ [28,30%; 42,10%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Teilsequenz

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	D-VRd	VRd	D-VRd vs. VRd		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz					
PERSEUS	204/355 (57,5%)	115/354 (32,5%)	2,79 [2,06; 3,78] $p < 0,0001$	1,77 [1,49; 2,11] $p < 0,0001$	25,00% [17,90%; 32,10%] $p < 0,0001$
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); $\geq CR$: Komplettes Ansprechen (Complete Response) oder besser; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 14 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* im Behandlungsarm 204 Ereignisse (57,5%) und im Kontrollarm 115 Ereignisse (32,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio ($OR = 2,79$ [2,06; 3,78]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko ($RR = 1,77$ [1,49; 2,11]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz ($RD = 25,00\%$ [17,90%; 32,10%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes.

Der Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* wird nicht berichtet, da dieser Endpunkt zum Zeitpunkt post-Konsolidierung aufgrund der Zeitspanne nicht sinnvoll auswertbar ist.

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.4.2 Dauer der MRD-Negativität – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von *Dauer der MRD-Negativität*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Dauer der MRD-Negativität</i> ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dokumentation der MRD-Negativität bis zum Datum der ersten Dokumentation einer bestätigten Progression, des Todes aufgrund von Progression oder des Verlusts der MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-4}), je nachdem, was zuerst eintritt, für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie einen MRD-negativen Status erreicht haben.</p> <p>Der MRD-Status wird mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Untersuchung des Knochenmarkaspirats untersucht. Falls diese Methode nicht zur Verfügung steht oder einer anderen Methode wissenschaftlich unterlegen ist, können alternative Methoden zur Bewertung des MRD-Status verwendet werden.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Krankheitsprogression oder Verlust der MRD-Negativität (Schwellenwert 10^{-4}) werden bei der letzten Krankheitsbewertung vor der nachfolgenden Therapie oder dem Datum der letzten MRD-Negativität zensiert, je nachdem, was später eintritt.</p> <p>Für die Teilsequenz werden Studienteilnehmer ohne Krankheitsprogression oder ohne Verlust der MRD-Negativität, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen, zum Zeitpunkt des Endes der Konsolidierungstherapie zensiert. Studienteilnehmer ohne Krankheitsprogression oder ohne Verlust der MRD-Negativität, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, werden zum Tag 308 zensiert. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Population der Studienteilnehmer mit nachgewiesener MRD-Negativität und einem kompletten Ansprechen oder besser. Durch diese Beschränkung liegt eine Abweichung vom ITT-Prinzip vor.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Für die Auswertung werden stratifizierte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es wird mittels eines Cox Proportional Hazard-Modell das Hazard Ratio (HR) berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren</p>

Studie	Operationalisierung
	entsprechen den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung). <i>Datenschnitte</i> Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 01.08.2023
Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; \geq CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response) oder besser; 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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Dauer der MRD-Negativität* 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
PERSEUS	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 *Dauer der MRD-Negativität* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* wird innerhalb der Population mit einem kompletten Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem kompletten Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 24,8% ((355-267)/355) und für den VRd-Arm 52,5% ((354-168)/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* 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 der MRD-Negativität* ist in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* ist in der Studie PERSEUS mit einer niedrigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

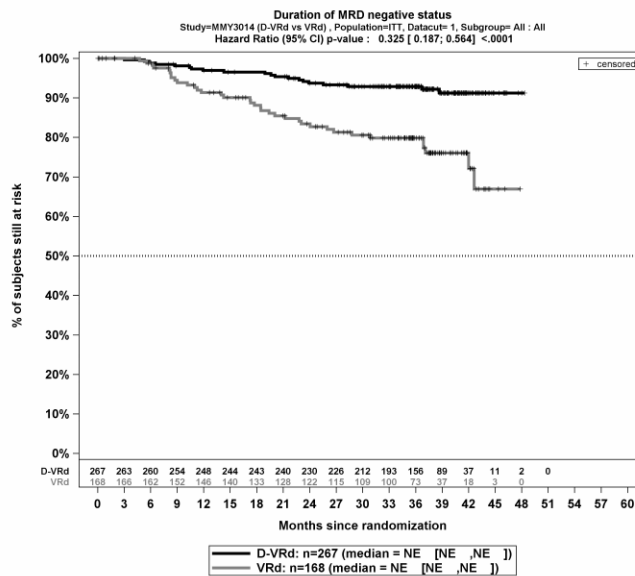
Gesamtsequenz

Tabelle 4-52: Ergebnisse für *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	20/267 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,19; 0,56] p<0,0001	<0,0001
	VRd	36/168 (21,4%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: Population mit nachgewiesener MRD-Negativität und einem Ansprechen \geqCR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason ITT: Intention To Treat.; ISS: International Staging System. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TEFDOR01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (7,5%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (21,4%). 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=0,33 [0,19; 0,56]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-29 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

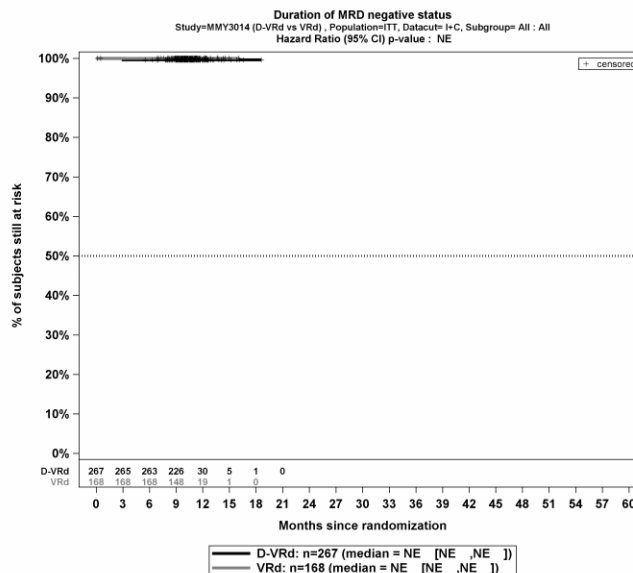
Teilsequenz

Tabelle 4-53: Ergebnisse für *Dauer der MRD-Negativität – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer der MRD-Negativität – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	1/267 (0,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,4592
	VRd	0/168 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	
<p>a: Analyse-Population: Population mit nachgewiesener MRD-Negativität und einem Ansprechen \geqCR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason ITT: Intention To Treat.; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer der MRD-Negativität – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,4%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). 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.

Die Abbildung 4-30 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.5 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 4-54: Operationalisierung von *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>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.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>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.</p> <p>Für die Teilsequenz werden Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen und bis zum Abschluss der Konsolidierungstherapie keine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben, zum Zeitpunkt des Endes der Konsolidierungstherapie zensiert. Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen und bis zum Studientag 308 keine nachfolgende Myelomtherapie begonnen haben, werden zum Tag 308 zensiert. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
Abkürzungen: 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 4-55: 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
PERSEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Beginn, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie erhält, wird von dem behandelnden Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie PERSEUS 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.

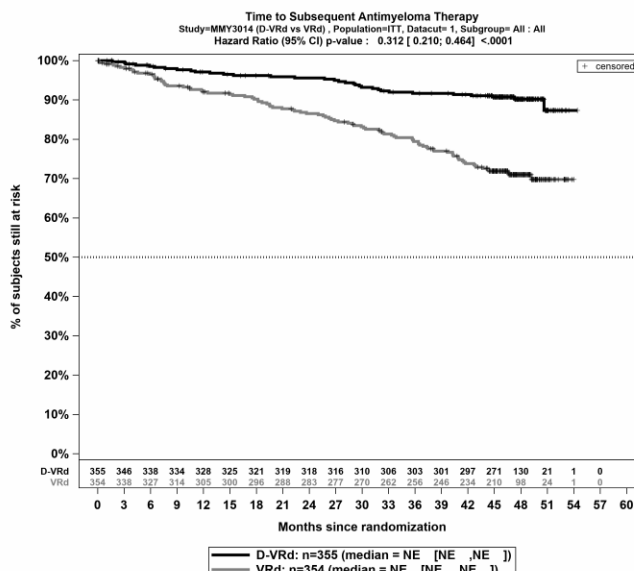
Gesamtsequenz

Tabelle 4-56: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz					
PERSEUS	D-VRd	33/355 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,21; 0,46] p<0,0001	<0,0001
	VRd	95/354 (26,8%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason ITT: Intention To Treat.; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TEFTTSAT01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – Gesamtsequenz im Behandlungsarm 33 Ereignisse (9,3%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (26,8%). 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=0,31 [0,21; 0,46]; p<0,0001).

Die Abbildung 4-32 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* – Gesamtsequenz für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Teilsequenz

Tabelle 4-57: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz					
PERSEUS	D-VRd	8/355 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0110	0,0078
	VRd	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

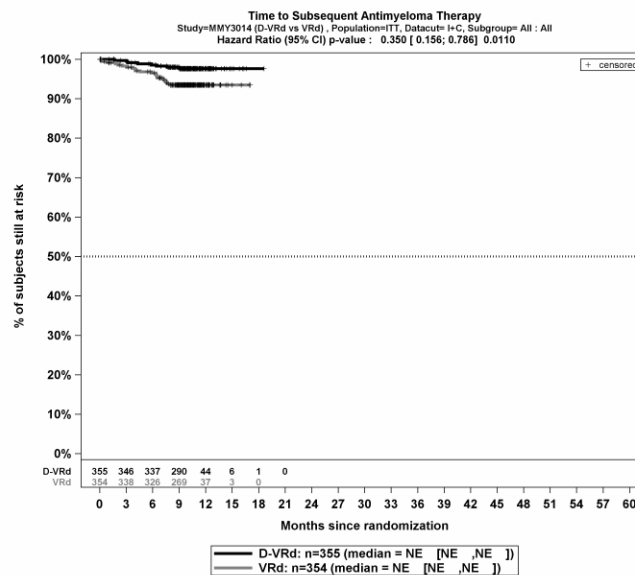
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason ITT: Intention To Treat.; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (6,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,35 [0,16; 0,79]; p=0,0110).

Die Abbildung 4-33 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.6 EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>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) (50). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen <u>aktuellen</u> Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Veränderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie gemessen mittels EQ-5D VAS ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) (Induktionstherapie) • Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie) • vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4) • Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie) • Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression • zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde) • Follow-up-Phase <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression ○ nach Krankheitsprogression: alle 16 Wochen (± 14 Tage), zum Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie, sowie 4 Wochen nach Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie. <p>Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für die Teilsequenz werden in den Analysen für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen, die Erhebungen bis zum ersten Tag der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) berücksichtigt. Für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, werden die Erhebungen bis Studientag 308 berücksichtigt. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 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 Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung berichtet.</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
	<p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; ISS: International Staging System; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan).</p>

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

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

Tabelle 4-59: 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
PERSEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 EQ-5D-5L vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie PERSEUS 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 PERSEUS für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-60 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L in der ITT-Population nicht berücksichtigt. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie PERSEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-60 dargestellt.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	355		354		355		354	
					Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert			
	329 (92,7%)				323 (91,2%)			
	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	355	335 (94,4%)	354	333 (94,1%)	355	335 (94,4%)	354	333 (94,1%)
Zyklus 3 Tag 1	344	329 (95,6%)	338	324 (95,9%)	354	329 (92,9%)	350	324 (92,6%)
Pre-ASZT	336	306 (91,1%)	320	298 (93,1%)	352	306 (86,9%)	348	298 (85,6%)
Zyklus 5 Tag 1	321	300 (93,5%)	305	285 (93,4%)	349	300 (86,0%)	341	285 (83,6%)
Zyklus 7 Tag 1	322	294 (91,3%)	301	278 (92,4%)	348	294 (84,5%)	338	278 (82,2%)
Zyklus 10 Tag 1	316	280 (88,6%)	290	273 (94,1%)	346	280 (80,9%)	334	273 (81,7%)
Zyklus 13 Tag 1	314	281 (89,5%)	275	251 (91,3%)	345	281 (81,4%)	332	251 (75,6%)
Zyklus 16 Tag 1	313	278 (88,8%)	266	236 (88,7%)	342	278 (81,3%)	332	236 (71,1%)
Zyklus 19 Tag 1	309	287 (92,9%)	254	219 (86,2%)	342	287 (83,9%)	329	219 (66,6%)
Zyklus 22 Tag 1	304	272 (89,5%)	245	206 (84,1%)	342	272 (79,5%)	328	206 (62,8%)
Zyklus 25 Tag 1	299	268 (89,6%)	234	197 (84,2%)	339	268 (79,1%)	326	197 (60,4%)
Zyklus 28 Tag 1	295	249 (84,4%)	221	193 (87,3%)	338	249 (73,7%)	322	193 (59,9%)
Zyklus 31 Tag 1	284	229 (80,6%)	207	174 (84,1%)	337	229 (68,0%)	320	174 (54,4%)

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 34 Tag 1	279	231 (82,8%)	196	151 (77,0%)	335	231 (69,0%)	316	151 (47,8%)
Zyklus 37 Tag 1	271	218 (80,4%)	183	146 (79,8%)	330	218 (66,1%)	312	146 (46,8%)
Zyklus 40 Tag 1	254	197 (77,6%)	164	124 (75,6%)	327	197 (60,2%)	311	124 (39,9%)
Zyklus 43 Tag 1	218	142 (65,1%)	129	90 (69,8%)	326	142 (43,6%)	311	90 (28,9%)
Zyklus 46 Tag 1	140	99 (70,7%)	80	60 (75,0%)	322	99 (30,7%)	311	60 (19,3%)
Zyklus 49 Tag 1	43	23 (53,5%)	32	24 (75,0%)	321	23 (7,2%)	311	24 (7,7%)
Zyklus 52 Tag 1	11	9 (81,8%)	6	6 (100%)	321	9 (2,8%)	310	6 (1,9%)
Zyklus 55 Tag 1	2	2 (100%)	1	0 (0,0%)	321	2 (0,6%)	310	0 (0,0%)
Ende der Behandlung	76	50 (65,8%)	172	113 (65,7%)	355	50 (14,1%)	354	113 (31,9%)

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

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

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

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROEQ01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90% (94,4% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 Tag 1 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 31 Tag 1 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,4% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VRd-Arm für 329 Studienteilnehmer (92,7%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EQ-5D-5L ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,76 Monate, VRd: 44,45 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,73 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist in der Studie PERSEUS 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 4-61 sind die erhaltenen Werte für das Instrument EQ-5D VAS im Studienverlauf angegeben.

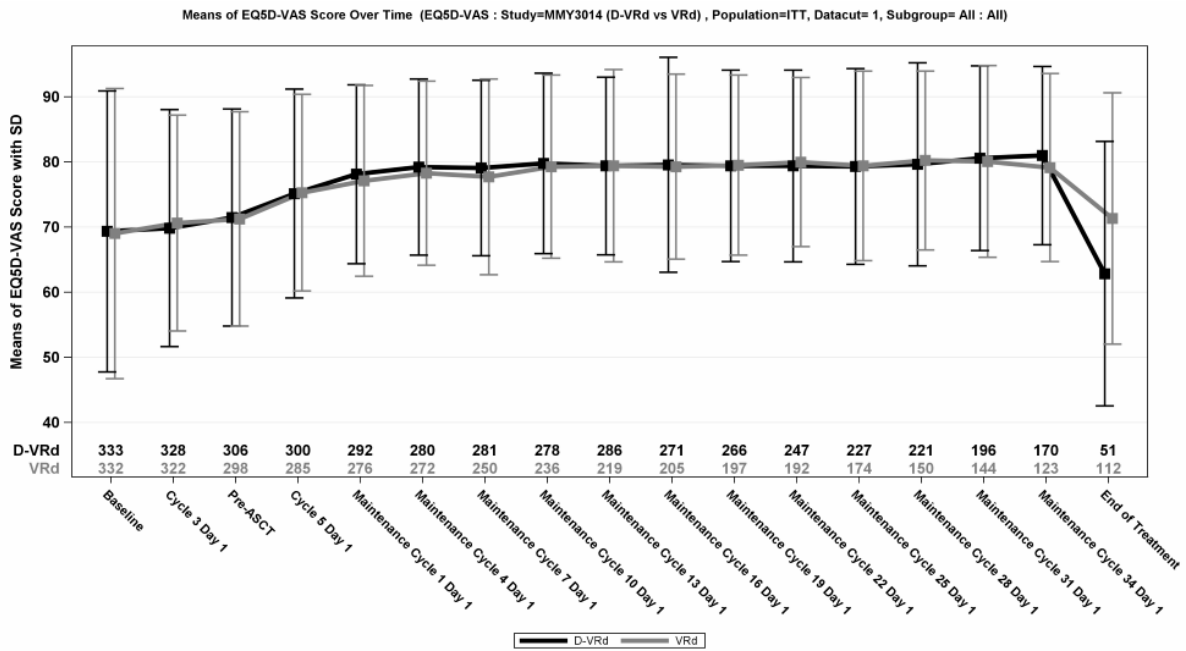
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
EQ 5D VAS	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	333	69,34	21,572	332	69,01	22,266
Zyklus 3 Tag 1	328	69,85	18,165	322	70,62	16,556
Pre-ASZT	306	71,46	16,667	298	71,25	16,462
Zyklus 5 Tag 1	300	75,14	16,040	285	75,28	15,089
Zyklus 7 Tag 1	292	78,12	13,724	276	77,09	14,639
Zyklus 10 Tag 1	280	79,21	13,536	272	78,25	14,130
Zyklus 13 Tag 1	281	79,07	13,458	250	77,71	15,012
Zyklus 16 Tag 1	278	79,76	13,837	236	79,27	14,048
Zyklus 19 Tag 1	286	79,39	13,629	219	79,42	14,771
Zyklus 22 Tag 1	271	79,56	16,505	205	79,27	14,200
Zyklus 25 Tag 1	266	79,40	14,699	197	79,51	13,838
Zyklus 28 Tag 1	247	79,38	14,723	192	79,97	12,980
Zyklus 31 Tag 1	227	79,30	15,005	174	79,40	14,548
Zyklus 34 Tag 1	221	79,63	15,597	150	80,23	13,732
Zyklus 37 Tag 1	196	80,58	14,182	144	80,70	14,733
Zyklus 40 Tag 1	170	80,97	13,699	123	79,14	14,445
Ende der Behandlung	51	62,84	20,304	112	71,30	19,298

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROEQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-35 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-35: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EQ-5D VAS – Responderanalysen

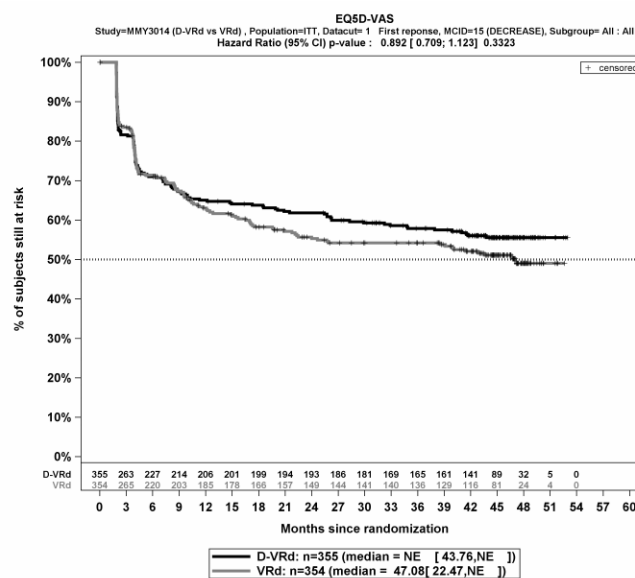
Gesamtsequenz

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

EQ-5D VAS Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte								
PERSEUS	141/355 (39,7%)	NA [43,76; NA]	150/354 (42,4%)	47,08 [22,47; NA]	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4660	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4674	-2,70% [-9,80%; 4,50%] p=0,4668	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3323
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 141 Ereignisse (39,7%) und im Kontrollarm 150 Ereignisse (42,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 47,08 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,71; 1,12]; p=0,3323).

Die Abbildung 4-36 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

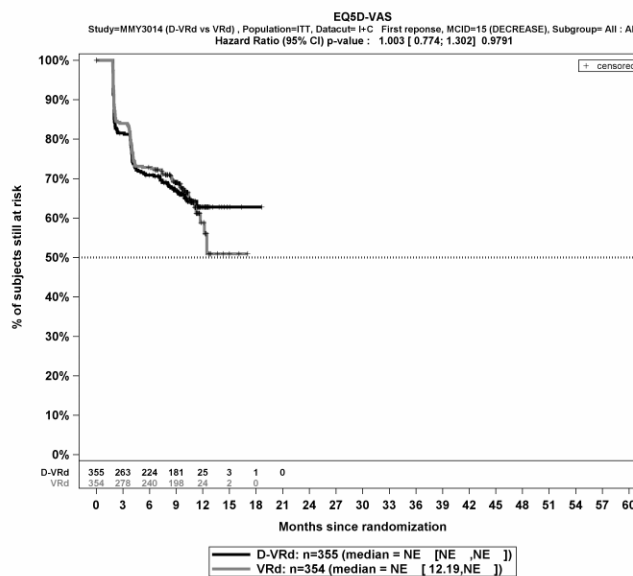
Teilsequenz

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

EQ-5D VAS Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte								
PERSEUS	112/355 (31,5%)	NA [NA; NA]	116/354 (32,8%)	NA [12,19; NA]	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7355	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7360	-1,20% [-8,00%; 5,60%] p=0,7358	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9791
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 112 Ereignisse (31,5%) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (32,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,77; 1,30]; p=0,9791).

Die Abbildung 4-37 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-38: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.7 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe ○ Insomnie ○ Appetitlosigkeit ○ Obstipation ○ Diarrhö ○ Finanzielle Schwierigkeiten <p>Die <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 (55).</p> <p>Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeinen Gesundheitszustand</i>, die zusammen mit den <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</i> der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (56) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine höhere</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>(bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i></p> <p>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.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) (Induktionstherapie) • Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie) • vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4) • Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie) • Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression • zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde) • Follow-up-Phase <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression. <p>Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für die Teilsequenz werden in den Analysen für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen, die Erhebungen bis zum ersten Tag der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) berücksichtigt. Für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, werden die Erhebungen bis Studientag 308 berücksichtigt. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>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.</p> <p>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 (57) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3.1.2.6).</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung berichtet.</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; ISS: International Staging System; MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.</p>	

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *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
PERSEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie PERSEUS 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 PERSEUS für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-66 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population nicht berücksichtigt. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie PERSEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-66 dargestellt.

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	355		354		355		354	
					Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert			
	333 (93,8%)		323 (91,2%)					
	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	355	339 (95,5%)	354	333 (94,1%)	355	339 (95,5%)	354	333 (94,1%)
Zyklus 3 Tag 1	344	329 (95,6%)	338	324 (95,9%)	354	329 (92,9%)	350	324 (92,6%)
Pre-ASZT	336	304 (90,5%)	320	298 (93,1%)	352	304 (86,4%)	348	298 (85,6%)
Zyklus 5 Tag 1	321	299 (93,1%)	305	287 (94,1%)	349	299 (85,7%)	341	287 (84,2%)
Zyklus 7 Tag 1	322	295 (91,6%)	301	279 (92,7%)	348	295 (84,8%)	338	279 (82,5%)
Zyklus 10 Tag 1	316	284 (89,9%)	290	274 (94,5%)	346	284 (82,1%)	334	274 (82,0%)
Zyklus 13 Tag 1	314	280 (89,2%)	275	254 (92,4%)	345	280 (81,2%)	332	254 (76,5%)
Zyklus 16 Tag 1	313	279 (89,1%)	266	236 (88,7%)	342	279 (81,6%)	332	236 (71,1%)
Zyklus 19 Tag 1	309	286 (92,6%)	254	219 (86,2%)	342	286 (83,6%)	329	219 (66,6%)
Zyklus 22 Tag 1	304	271 (89,1%)	245	206 (84,1%)	342	271 (79,2%)	328	206 (62,8%)
Zyklus 25 Tag 1	299	269 (90,0%)	234	196 (83,8%)	339	269 (79,4%)	326	196 (60,1%)
Zyklus 28 Tag 1	295	249 (84,4%)	221	193 (87,3%)	338	249 (73,7%)	322	193 (59,9%)
Zyklus 31 Tag 1	284	230 (81,0%)	207	174 (84,1%)	337	230 (68,2%)	320	174 (54,4%)

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 34 Tag 1	279	229 (82,1%)	196	152 (77,6%)	335	229 (68,4%)	316	152 (48,1%)
Zyklus 37 Tag 1	271	217 (80,1%)	183	146 (79,8%)	330	217 (65,8%)	312	146 (46,8%)
Zyklus 40 Tag 1	254	197 (77,6%)	164	123 (75,0%)	327	197 (60,2%)	311	123 (39,5%)
Zyklus 43 Tag 1	218	142 (65,1%)	129	89 (69,0%)	326	142 (43,6%)	311	89 (28,6%)
Zyklus 46 Tag 1	140	98 (70,0%)	80	60 (75,0%)	322	98 (30,4%)	311	60 (19,3%)
Zyklus 49 Tag 1	43	23 (53,5%)	32	24 (75,0%)	321	23 (7,2%)	311	24 (7,7%)
Zyklus 52 Tag 1	11	9 (81,8%)	6	6 (100,0%)	321	9 (2,8%)	310	6 (1,9%)
Zyklus 55 Tag 1	2	2 (100,0%)	1	0 (0,0%)	321	2 (0,6%)	310	0 (0,0%)
Ende der Behandlung	76	50 (65,8%)	172	109 (63,4%)	355	50 (14,1%)	354	109 (30,8%)
<p>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.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).</p>								

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 Tag 1 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote ebenfalls bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 333 Studienteilnehmer (93,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-C30 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,57 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,69 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist in der Studie PERSEUS 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 4-67 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Fatigue* im Studienverlauf angegeben.

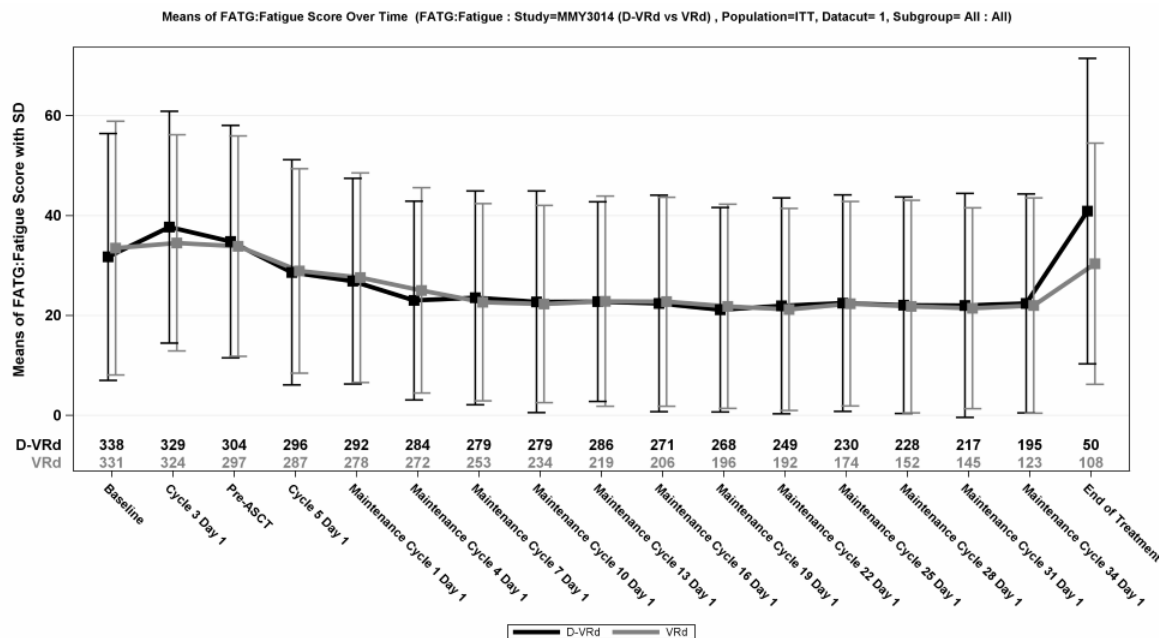
Tabelle 4-67: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Fatigue</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	338	31,71	24,727	331	33,47	25,418
Zyklus 3 Tag 1	329	37,67	23,201	324	34,52	21,661
Pre-ASZT	304	34,78	23,245	297	33,86	22,051
Zyklus 5 Tag 1	296	28,62	22,531	287	28,88	20,472
Zyklus 7 Tag 1	292	26,87	20,572	278	27,56	20,986
Zyklus 10 Tag 1	284	22,99	19,902	272	25,00	20,572
Zyklus 13 Tag 1	279	23,52	21,376	253	22,66	19,749
Zyklus 16 Tag 1	279	22,72	22,169	234	22,29	19,751
Zyklus 19 Tag 1	286	22,79	19,985	219	22,83	21,035
Zyklus 22 Tag 1	271	22,39	21,659	206	22,74	20,907
Zyklus 25 Tag 1	268	21,14	20,484	196	21,83	20,422
Zyklus 28 Tag 1	249	21,91	21,595	192	21,18	20,217
Zyklus 31 Tag 1	230	22,46	21,674	174	22,35	20,484
Zyklus 34 Tag 1	228	22,03	21,651	152	21,78	21,278
Zyklus 37 Tag 1	217	21,99	22,429	145	21,42	20,105
Zyklus 40 Tag 1	195	22,39	21,890	123	21,95	21,550
Ende der Behandlung	50	40,90	30,569	108	30,35	24,144

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-39 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-39: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-68 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* im Studienverlauf angegeben.

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

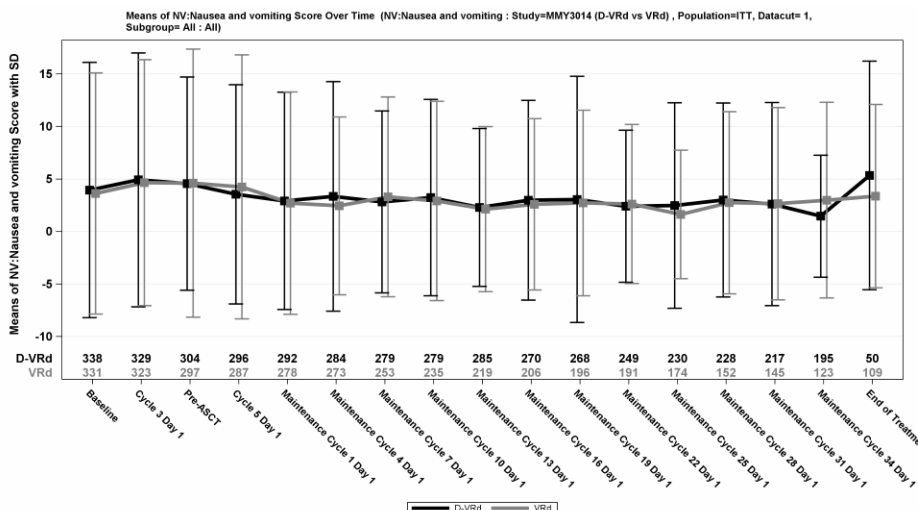
PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	338	3,95	12,149	331	3,63	11,472
Zyklus 3 Tag 1	329	4,91	12,083	323	4,64	11,709
Pre-ASZT	304	4,55	10,148	297	4,60	12,755
Zyklus 5 Tag 1	296	3,55	10,433	287	4,24	12,560
Zyklus 7 Tag 1	292	2,91	10,344	278	2,70	10,584
Zyklus 10 Tag 1	284	3,35	10,923	273	2,44	8,463
Zyklus 13 Tag 1	279	2,81	8,662	253	3,29	9,514
Zyklus 16 Tag 1	279	3,23	9,353	235	2,91	9,489
Zyklus 19 Tag 1	285	2,28	7,510	219	2,13	7,855
Zyklus 22 Tag 1	270	2,96	9,504	206	2,59	8,151
Zyklus 25 Tag 1	268	3,05	11,721	196	2,72	8,833

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 28 Tag 1	249	2,41	7,240	191	2,62	7,579
Zyklus 31 Tag 1	230	2,46	9,788	174	1,63	6,122
Zyklus 34 Tag 1	228	2,30	9,231	152	2,74	8,673
Zyklus 37 Tag 1	217	2,61	9,667	145	2,64	9,145
Zyklus 40 Tag 1	195	1,45	5,803	123	2,98	9,310
Ende der Behandlung	50	5,33	10,880	109	3,36	8,719

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-40 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-40: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-69 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Schmerz* im Studienverlauf angegeben.

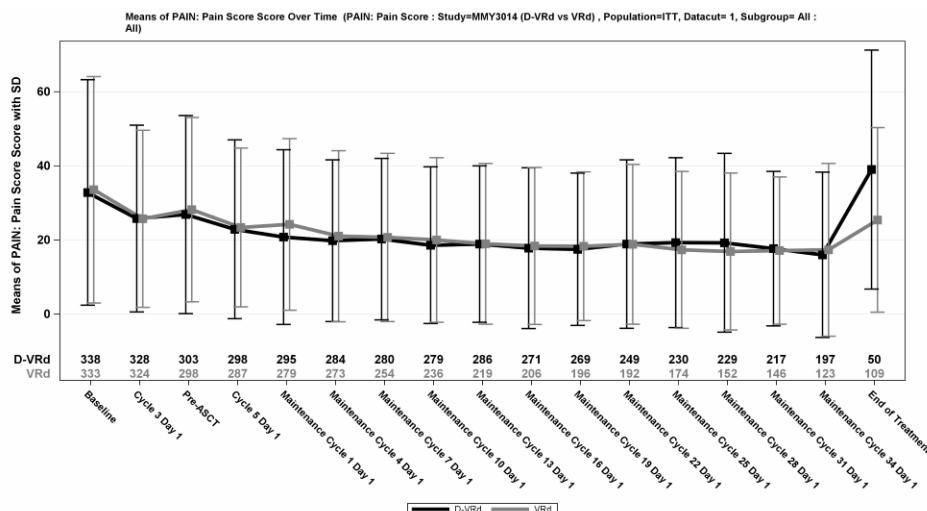
Tabelle 4-69: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Schmerz</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	338	32,79	30,420	333	33,53	30,556
Zyklus 3 Tag 1	328	25,76	25,196	324	25,72	23,903
Pre-ASZT	303	26,84	26,751	298	28,19	24,875
Zyklus 5 Tag 1	298	22,88	24,151	287	23,35	21,432
Zyklus 7 Tag 1	295	20,73	23,579	279	24,19	23,166
Zyklus 10 Tag 1	284	19,78	21,821	273	21,00	23,101
Zyklus 13 Tag 1	280	20,24	21,796	254	20,67	22,676
Zyklus 16 Tag 1	279	18,58	21,118	236	19,99	22,219
Zyklus 19 Tag 1	286	18,88	21,104	219	18,95	21,710
Zyklus 22 Tag 1	271	17,77	21,679	206	18,37	21,174
Zyklus 25 Tag 1	269	17,47	20,574	196	18,28	20,084
Zyklus 28 Tag 1	249	18,88	22,714	192	18,84	21,564
Zyklus 31 Tag 1	230	19,28	22,954	174	17,34	21,155
Zyklus 34 Tag 1	229	19,21	24,123	152	16,89	21,185
Zyklus 37 Tag 1	217	17,67	20,856	146	17,12	19,860
Zyklus 40 Tag 1	197	15,99	22,325	123	17,34	23,318
Ende der Behandlung	50	39,00	32,228	109	25,38	24,907

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-41 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-41: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-70 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* im Studienverlauf angegeben.

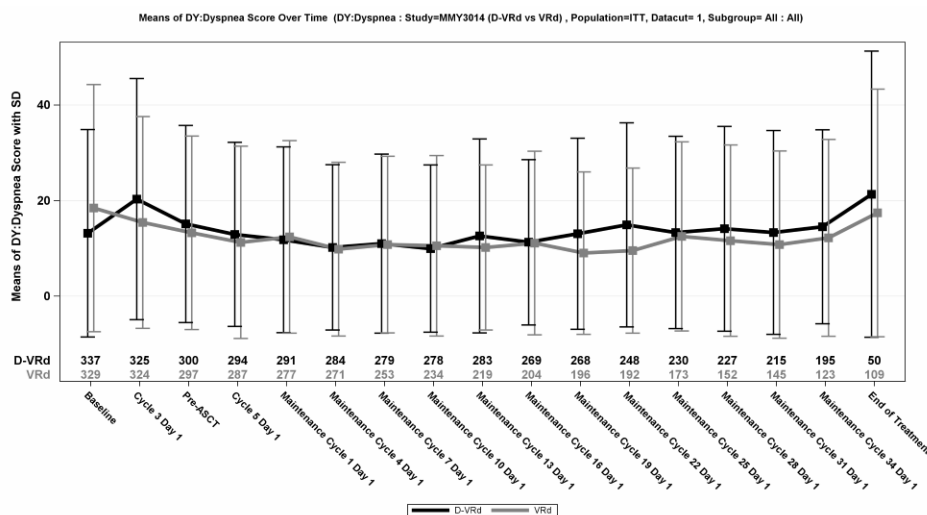
Tabelle 4-70: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	337	13,16	21,709	329	18,44	25,854
Zyklus 3 Tag 1	325	20,31	25,213	324	15,43	22,145
Pre-ASZT	300	15,11	20,614	297	13,24	20,239
Zyklus 5 Tag 1	294	12,93	19,258	287	11,27	20,122
Zyklus 7 Tag 1	291	11,80	19,431	277	12,40	20,134
Zyklus 10 Tag 1	284	10,21	17,314	271	9,84	18,188
Zyklus 13 Tag 1	279	10,92	18,718	253	10,80	18,476
Zyklus 16 Tag 1	278	9,95	17,485	234	10,54	18,861
Zyklus 19 Tag 1	283	12,60	20,296	219	10,20	17,268
Zyklus 22 Tag 1	269	11,28	17,303	204	11,11	19,198
Zyklus 25 Tag 1	268	13,06	19,973	196	9,01	16,991
Zyklus 28 Tag 1	248	14,92	21,349	192	9,55	17,266
Zyklus 31 Tag 1	230	13,33	20,092	173	12,52	19,782
Zyklus 34 Tag 1	227	14,10	21,429	152	11,62	20,029

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 37 Tag 1	215	13,33	21,327	145	10,81	19,596
Zyklus 40 Tag 1	195	14,53	20,300	123	12,20	20,587
Ende der Behandlung	50	21,33	29,936	109	17,43	25,898

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.
 Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-42 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-42: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Dyspnoe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

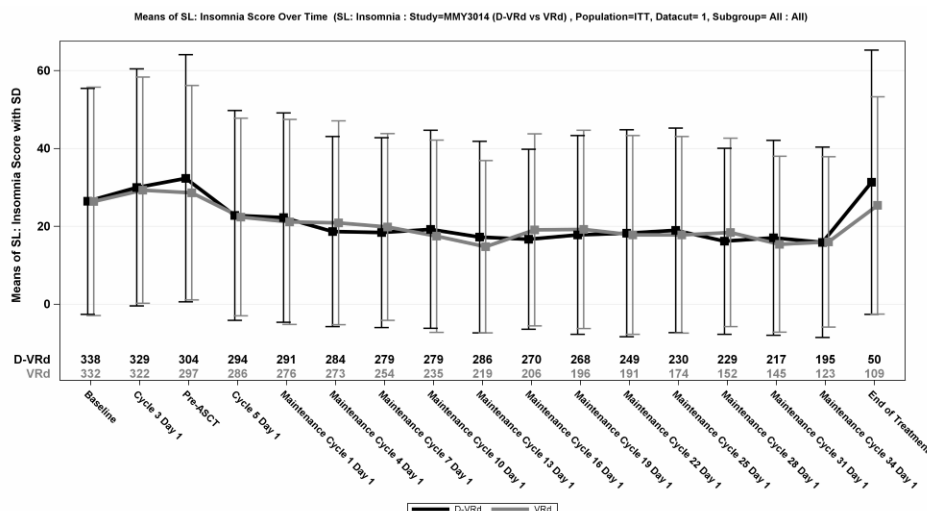
Tabelle 4-71: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Insomnie</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	338	26,43	29,024	332	26,41	29,352
Zyklus 3 Tag 1	329	29,99	30,449	322	29,30	29,078
Pre-ASZT	304	32,35	31,740	297	28,62	27,541
Zyklus 5 Tag 1	294	22,79	26,954	286	22,38	25,371
Zyklus 7 Tag 1	291	22,22	26,886	276	21,14	26,365
Zyklus 10 Tag 1	284	18,66	24,428	273	20,88	26,188
Zyklus 13 Tag 1	279	18,40	24,403	254	19,82	24,007
Zyklus 16 Tag 1	279	19,24	25,453	235	17,45	24,713
Zyklus 19 Tag 1	286	17,25	24,615	219	14,76	22,124
Zyklus 22 Tag 1	270	16,67	23,128	206	19,09	24,683
Zyklus 25 Tag 1	268	17,79	25,536	196	19,22	25,470
Zyklus 28 Tag 1	249	18,21	26,582	191	17,80	25,539
Zyklus 31 Tag 1	230	18,99	26,284	174	17,82	25,253
Zyklus 34 Tag 1	229	16,16	23,898	152	18,42	24,199
Zyklus 37 Tag 1	217	17,05	25,074	145	15,40	22,574
Zyklus 40 Tag 1	195	15,90	24,482	123	15,99	21,908
Ende der Behandlung	50	31,33	33,947	109	25,38	27,925

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-43 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Insomnie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

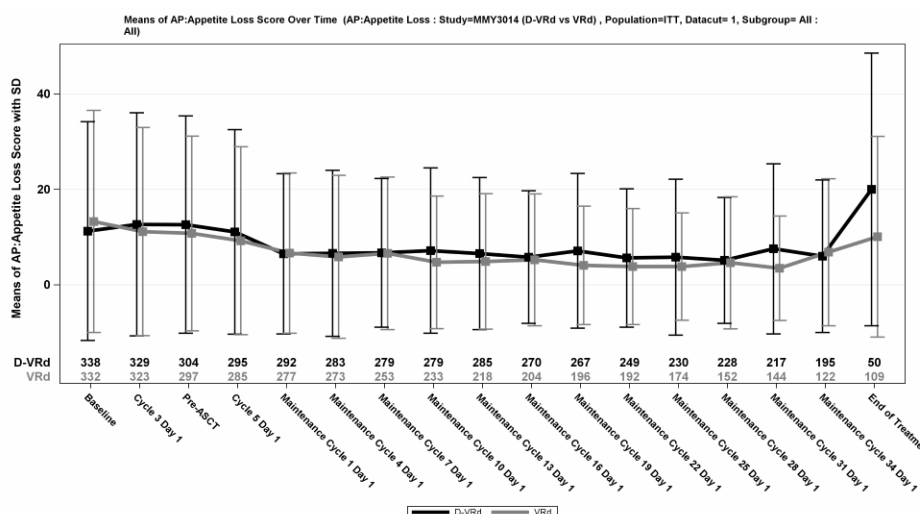
Tabelle 4-72: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	338	11,24	22,936	332	13,25	23,285
Zyklus 3 Tag 1	329	12,67	23,390	323	11,15	21,813
Pre-ASZT	304	12,61	22,779	297	10,77	20,410
Zyklus 5 Tag 1	295	11,07	21,424	285	9,24	19,691
Zyklus 7 Tag 1	292	6,51	16,795	277	6,62	16,797
Zyklus 10 Tag 1	283	6,60	17,409	273	5,86	17,097
Zyklus 13 Tag 1	279	6,69	15,583	253	6,59	16,008
Zyklus 16 Tag 1	279	7,17	17,325	233	4,72	13,897
Zyklus 19 Tag 1	285	6,55	15,946	218	4,89	14,186
Zyklus 22 Tag 1	270	5,80	13,906	204	5,23	13,837
Zyklus 25 Tag 1	267	7,12	16,200	196	4,08	12,418
Zyklus 28 Tag 1	249	5,62	14,498	192	3,82	12,175
Zyklus 31 Tag 1	230	5,80	16,342	174	3,83	11,249
Zyklus 34 Tag 1	228	5,12	13,206	152	4,61	13,858

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 37 Tag 1	217	7,53	17,849	144	3,47	10,952
Zyklus 40 Tag 1	195	5,98	16,004	122	6,83	15,415
Ende der Behandlung	50	20,00	28,571	109	10,09	21,035

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-44 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-44: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

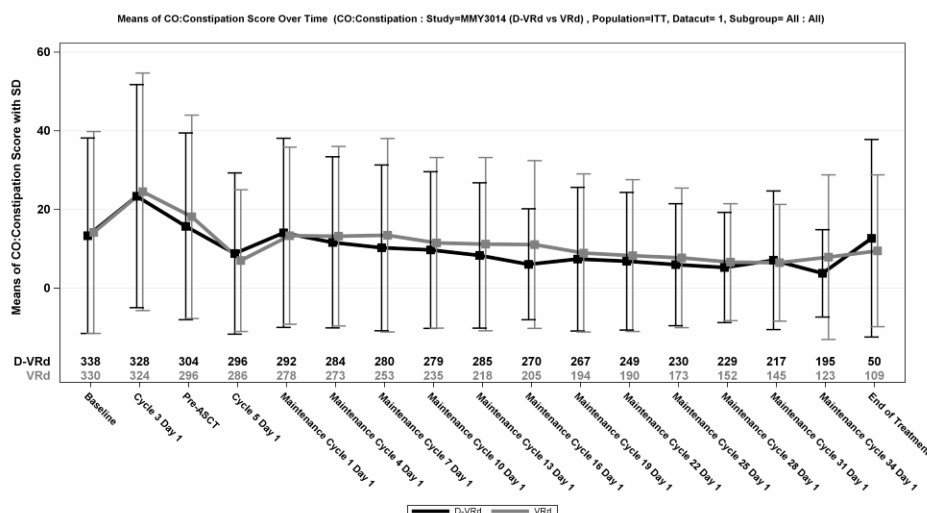
Tabelle 4-73: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Obstipation</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	338	13,31	24,836	330	14,14	25,637
Zyklus 3 Tag 1	328	23,37	28,361	324	24,49	30,202
Pre-ASZT	304	15,68	23,743	296	18,13	25,851
Zyklus 5 Tag 1	296	8,78	20,488	286	6,99	18,033
Zyklus 7 Tag 1	292	14,04	24,027	278	13,31	22,542
Zyklus 10 Tag 1	284	11,62	21,750	273	13,19	22,802
Zyklus 13 Tag 1	280	10,24	21,081	253	13,44	24,567
Zyklus 16 Tag 1	279	9,68	19,940	235	11,49	21,690
Zyklus 19 Tag 1	285	8,30	18,482	218	11,16	22,003
Zyklus 22 Tag 1	270	6,05	14,096	205	11,06	21,319
Zyklus 25 Tag 1	267	7,37	18,276	194	8,94	20,084
Zyklus 28 Tag 1	249	6,83	17,525	190	8,25	19,302
Zyklus 31 Tag 1	230	5,94	15,527	173	7,71	17,746
Zyklus 34 Tag 1	229	5,24	14,021	152	6,58	14,877
Zyklus 37 Tag 1	217	7,07	17,605	145	6,44	14,853
Zyklus 40 Tag 1	195	3,76	11,101	123	7,86	20,944
Ende der Behandlung	50	12,67	25,098	109	9,48	19,294

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-45 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-45: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Obstipation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

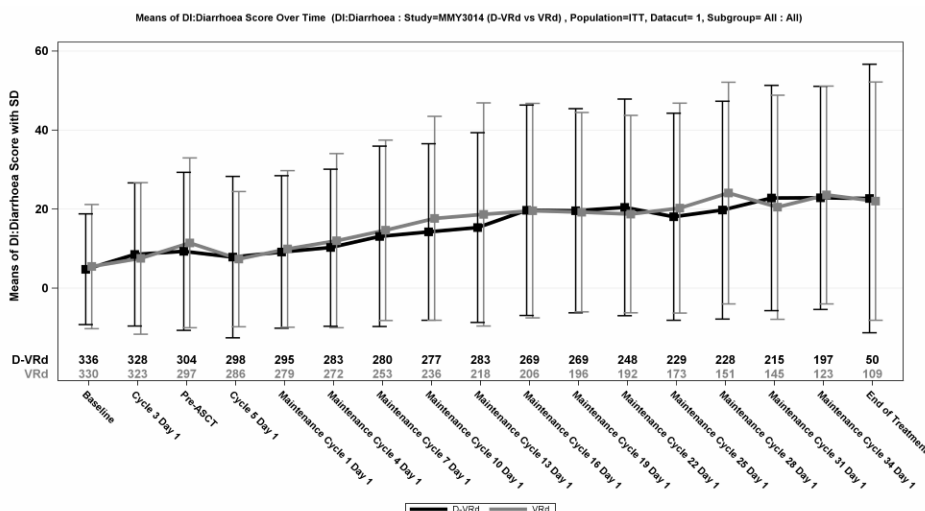
Tabelle 4-74: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	336	4,76	14,006	330	5,46	15,719
Zyklus 3 Tag 1	328	8,54	18,107	323	7,53	19,170
Pre-ASZT	304	9,32	20,014	297	11,45	21,485
Zyklus 5 Tag 1	298	7,83	20,429	286	7,34	17,114
Zyklus 7 Tag 1	295	9,15	19,319	279	9,92	19,822
Zyklus 10 Tag 1	283	1,25	19,875	272	12,01	22,060
Zyklus 13 Tag 1	280	1,10	22,822	253	14,63	22,839
Zyklus 16 Tag 1	277	1,20	22,319	236	17,66	25,801
Zyklus 19 Tag 1	283	15,31	24,008	218	18,65	28,238
Zyklus 22 Tag 1	269	19,70	26,628	206	19,58	27,143
Zyklus 25 Tag 1	269	19,58	25,852	196	19,22	25,245
Zyklus 28 Tag 1	248	20,43	27,395	192	18,75	24,978
Zyklus 31 Tag 1	229	18,05	26,200	173	20,23	26,569
Zyklus 34 Tag 1	228	19,74	27,550	151	24,06	28,063

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 37 Tag 1	215	22,79	28,505	145	20,46	28,379
Zyklus 40 Tag 1	197	22,84	28,221	123	23,58	27,571
Ende der Behandlung	50	22,67	33,967	109	22,02	30,164

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.
 Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-46 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-46: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Diarrhö* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Responderanalysen**Gesamtsequenz**Tabelle 4-75: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Gesamtsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-C30 <i>Symptomskalen</i> <i>Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	243/355 (68,5%)	3,81 [2,17; 4,04]	217/354 (61,3%)	4,21 [3,98; 7,00]	1,39 [1,01; 1,90] p=0,0432	1,12 [1,00; 1,24] p=0,0438	7,10% [0,20%; 14,00%] p=0,0425	1,14 [0,95; 1,37] p=0,1699
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	156/355 (43,9%)	46,69 [31,28; NA]	142/354 (40,1%)	48,53 [32,26; NA]	1,18 [0,87; 1,59] p=0,2927	1,10 [0,92; 1,30] p=0,2922	3,90% [-3,30%; 11,10%] p=0,2911	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9437
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	188/355 (53,0%)	16,95 [11,40; 31,57]	174/354 (49,2%)	21,36 [12,12; 36,30]	1,17 [0,87; 1,57] p=0,3076	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3076	3,80% [-3,50%; 11,10%] p=0,3066	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9553
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	201/355 (56,6%)	21,06 [10,38; 29,24]	154/354 (43,5%)	37,32 [25,40; NA]	1,72 [1,27; 2,32] p=0,0004	1,30 [1,12; 1,51] p=0,0005	13,20% [6,00%; 20,40%] p=0,0004	1,38 [1,11; 1,70] p=0,0031

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Gesamtsequenz	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
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	213/355 (60,0%)	9,27 [4,83; 14,52]	198/354 (55,9%)	9,63 [6,96; 14,26]	1,18 [0,88; 1,60] p=0,2730	1,07 [0,95; 1,22] p=0,2716	4,10% [-3,20%; 11,30%] p=0,2708	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9734
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	182/355 (51,3%)	24,34 [13,93; 40,28]	157/354 (44,4%)	42,09 [23,92; 49,12]	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0654	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0658	6,90% [-0,40%; 14,20%] p=0,0642	1,15 [0,93; 1,42] p=0,2060
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	201/355 (56,6%)	12,81 [9,72; 18,46]	195/354 (55,1%)	10,71 [4,50; 17,61]	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6932	1,03 [0,90; 1,17] p=0,6938	1,50% [-5,80%; 8,80%] p=0,6937	0,90 [0,74; 1,10] p=0,3021
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	247/355 (69,6%)	17,35 [13,14; 21,19]	237/354 (66,9%)	15,15 [12,48; 17,94]	1,13 [0,82; 1,55] p=0,4490	1,04 [0,94; 1,15] p=0,4512	2,60% [-4,20%; 9,50%] p=0,4506	0,93 [0,78; 1,12] p=0,4486

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

EORTC QLQ-C30 <i>Symptomskalen</i> <i>Gesamtsequenz</i>	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
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 243 Ereignisse (68,5%) und im Kontrollarm 217 Ereignisse (61,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,39 [1,01; 1,90]; p=0,0432), das Relative Risiko (RR=1,12 [1,00; 1,24]; p=0,0438) und die Risikodifferenz (RD=7,10% [0,20%; 14,00%]; p=0,0425) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,81 Monate im Behandlungsarm und 4,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,95; 1,37]; p=0,1699).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 156 Ereignisse (43,9%) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (40,1%). 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 46,69 Monate im Behandlungsarm und 48,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,80; 1,27]; p=0,9437).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 188 Ereignisse (53,0%) und im Kontrollarm 174 Ereignisse (49,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 16,95 Monate im Behandlungsarm und 21,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,81; 1,22]; p=0,9553).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 201 Ereignisse (56,6%) und im Kontrollarm 154 Ereignisse (43,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,72 [1,27; 2,32]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=1,30 [1,12; 1,51]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=13,20% [6,00%; 20,40%]; p=0,0004) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,06 Monate im Behandlungsarm und 37,32 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,38 [1,11; 1,70]; p=0,0031).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 213 Ereignisse (60,0%) und im Kontrollarm 198 Ereignisse (55,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,27 Monate im Behandlungsarm und 9,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,83; 1,22]; p=0,9734).

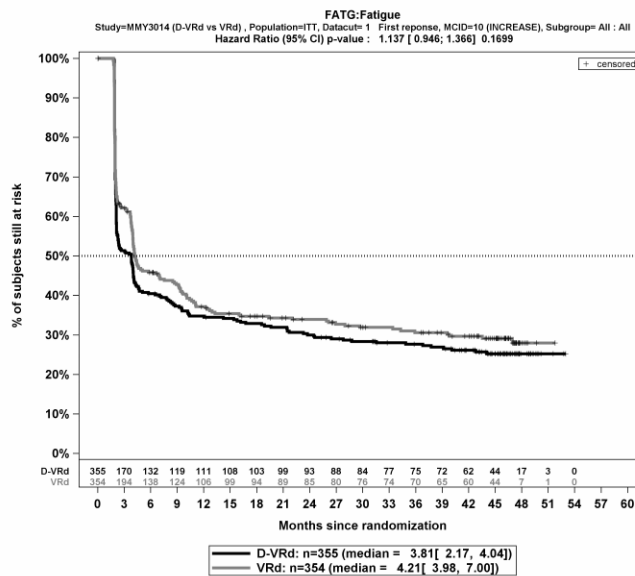
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 182 Ereignisse

(51,3%) und im Kontrollarm 157 Ereignisse (44,4%). 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 24,34 Monate im Behandlungsarm und 42,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,93; 1,42]; p=0,2060).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 201 Ereignisse (56,6%) und im Kontrollarm 195 Ereignisse (55,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,81 Monate im Behandlungsarm und 10,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,74; 1,10]; p=0,3021).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 247 Ereignisse (69,6%) und im Kontrollarm 237 Ereignisse (66,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,35 Monate im Behandlungsarm und 15,15 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,78; 1,12]; p=0,4486).

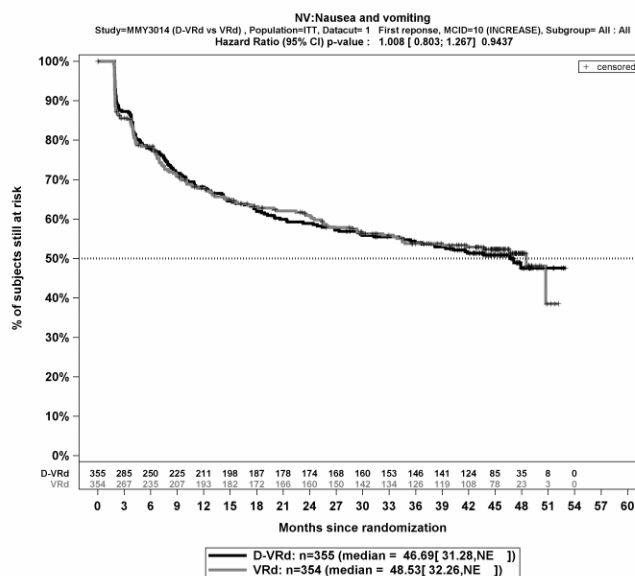
Die Abbildung 4-47 bis Abbildung 4-54 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

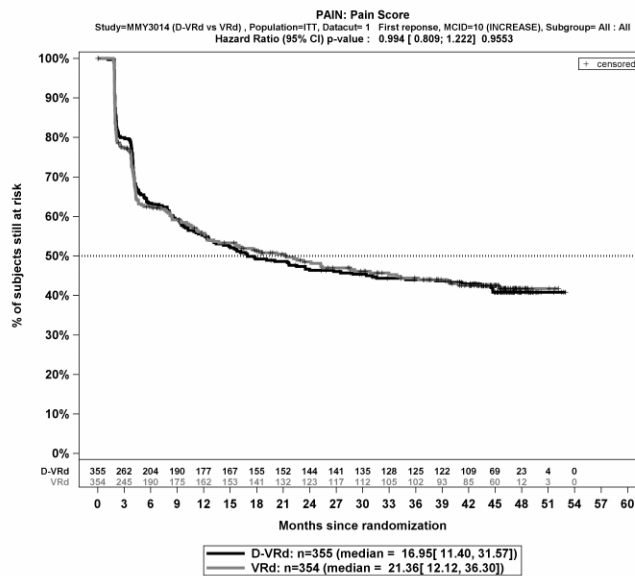
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

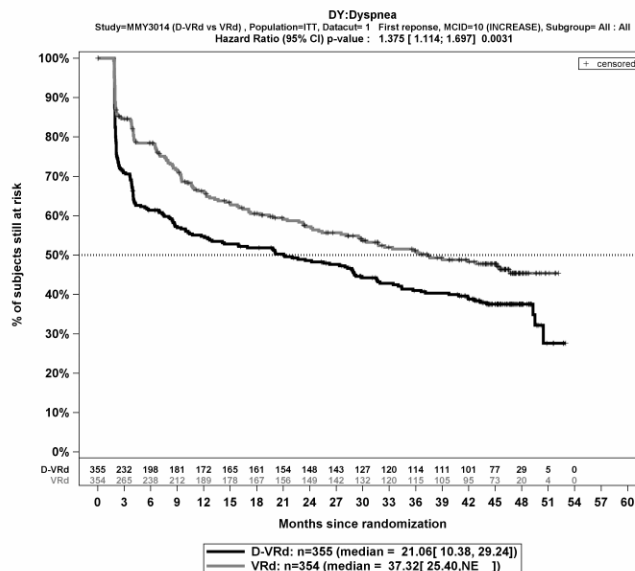
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

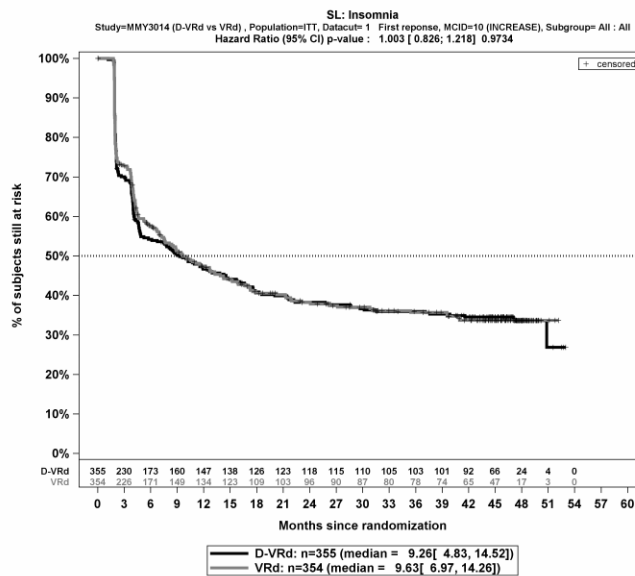
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

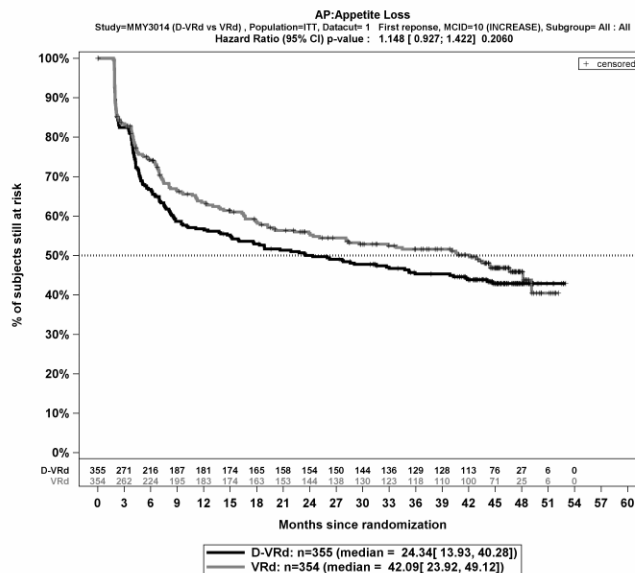
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

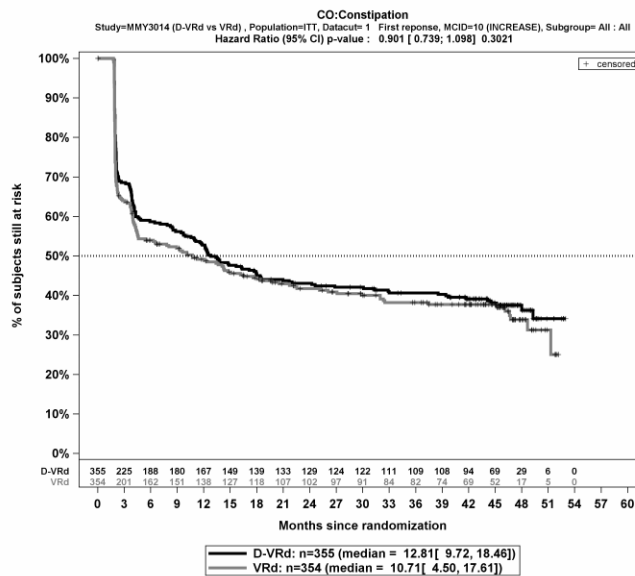
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

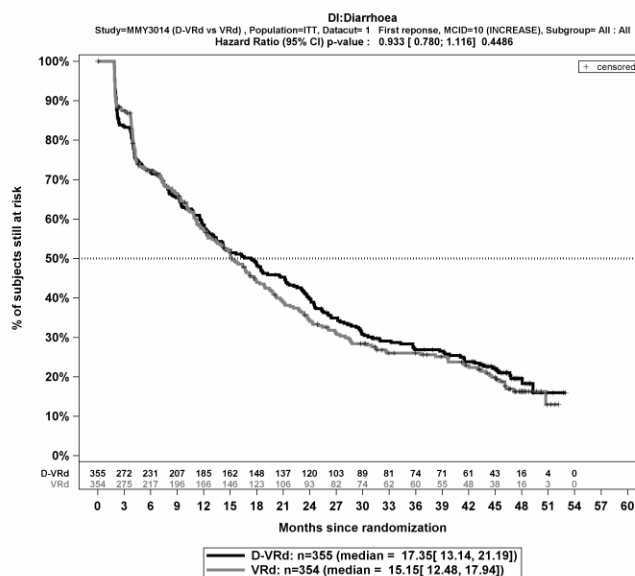
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

TeilsequenzTabelle 4-76: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-C30 <i>Symptomskalen Teilsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	215/355 (60,6%)	3,81 [2,30; 4,11]	195/354 (55,1%)	4,50 [4,01; 9,27]	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1354	1,10 [0,97; 1,24] p=0,1355	5,40% [-1,70%; 12,60%] p=0,1341	1,15 [0,95; 1,40] p=0,1507
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	104/355 (29,3%)	NA [NA; NA]	99/354 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,77; 1,48] p=0,6880	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6884	1,40% [-5,30%; 8,00%] p=0,6881	1,05 [0,80; 1,38] p=0,7283
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	145/355 (40,8%)	12,55 [10,88; NA]	141/354 (39,8%)	12,26 [11,14; NA]	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7882	1,02 [0,86; 1,22] p=0,7878	1,00% [-6,20%; 8,10%] p=0,7877	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9366
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	153/355 (43,1%)	12,09 [9,96; 12,95]	107/354 (30,2%)	NA [12,32; NA]	1,76 [1,29; 2,41] p=0,0003	1,43 [1,17; 1,74] p=0,0004	12,90% [5,90%; 19,90%] p=0,0003	1,63 [1,27; 2,09] p=0,0001

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Teilsequenz	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
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	177/355 (49,9%)	10,02 [5,22; 11,89]	162/354 (45,8%)	10,71 [8,54; NA]	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2757	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2750	4,10% [-3,20%; 11,40%] p=0,2740	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4173
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	142/355 (40,0%)	15,01 [11,11; 15,01]	111/354 (31,4%)	NA [12,32; NA]	1,46 [1,07; 1,99] p=0,0165	1,27 [1,04; 1,56] p=0,0171	8,60% [1,60%; 15,60%] p=0,0159	1,34 [1,04; 1,72] p=0,0216
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	155/355 (43,7%)	11,56 [9,92; NA]	158/354 (44,6%)	10,71 [6,50; NA]	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7811	0,98 [0,83; 1,15] p=0,7814	-1,00% [-8,30%; 6,30%] p=0,7814	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4044
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	132/355 (37,2%)	12,26 [11,53; NA]	126/354 (35,6%)	12,26 [11,14; NA]	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6611	1,04 [0,86; 1,27] p=0,6605	1,60% [-5,50%; 8,70%] p=0,6604	1,02 [0,80; 1,31] p=0,8493

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

EORTC QLQ-C30 <i>Symptomskalen Teilsequenz</i>	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
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 215 Ereignisse (60,6%) und im Kontrollarm 195 Ereignisse (55,1%). 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 3,81 Monate im Behandlungsarm und 4,50 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,95; 1,40]; p=0,1507).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 104 Ereignisse (29,3%) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (28,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,80; 1,38]; p=0,7283).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 145 Ereignisse (40,8%) und im Kontrollarm 141 Ereignisse (39,8%). 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 12,55 Monate im Behandlungsarm und 12,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,80; 1,27]; p=0,9366).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 153 Ereignisse (43,1%) und im Kontrollarm 107 Ereignisse (30,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,76 [1,29; 2,41]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=1,43 [1,17; 1,74]; p=0,0004) und die Risikodifferenz (RD=12,90% [5,90%; 19,90%]; p=0,0003) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,09 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,63 [1,27; 2,09]; p=0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 177 Ereignisse (49,9%) und im Kontrollarm 162 Ereignisse (45,8%). 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 10,02 Monate im Behandlungsarm und 10,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,88; 1,35]; p=0,4173).

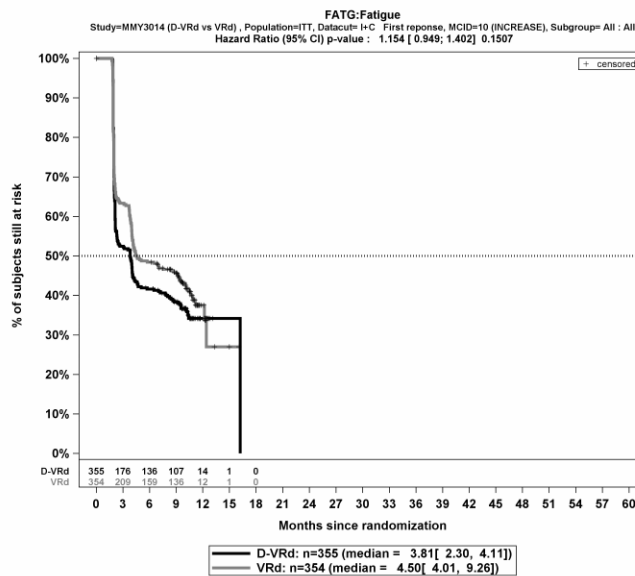
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 142 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 111 Ereignisse (31,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben

sich für das Odds Ratio (OR=1,46 [1,07; 1,99]; p=0,0165), das Relative Risiko (RR=1,27 [1,04; 1,56]; p=0,0171) und die Risikodifferenz (RD=8,60% [1,60%; 15,60%]; p=0,0159) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 15,01 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,34 [1,04; 1,72]; p=0,0216).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 155 Ereignisse (43,7%) und im Kontrollarm 158 Ereignisse (44,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,56 Monate im Behandlungsarm und 10,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,73; 1,14]; p=0,4044).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 132 Ereignisse (37,2%) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (35,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,26 Monate im Behandlungsarm und 12,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,80; 1,31]; p=0,8493).

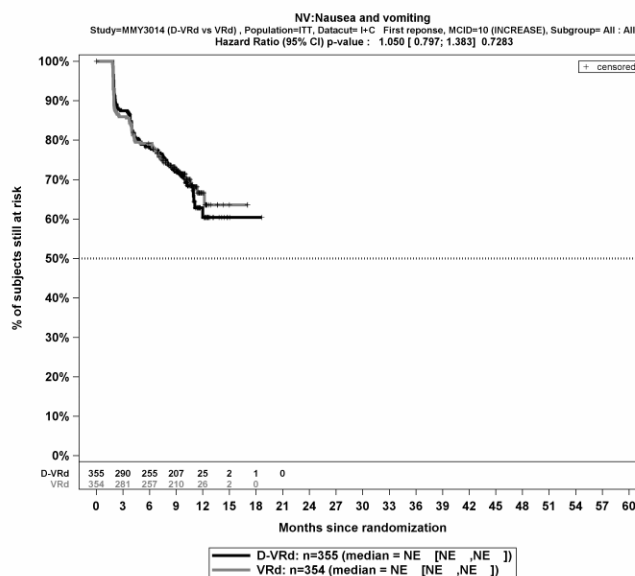
Die Abbildung 4-55 bis Abbildung 4-62 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

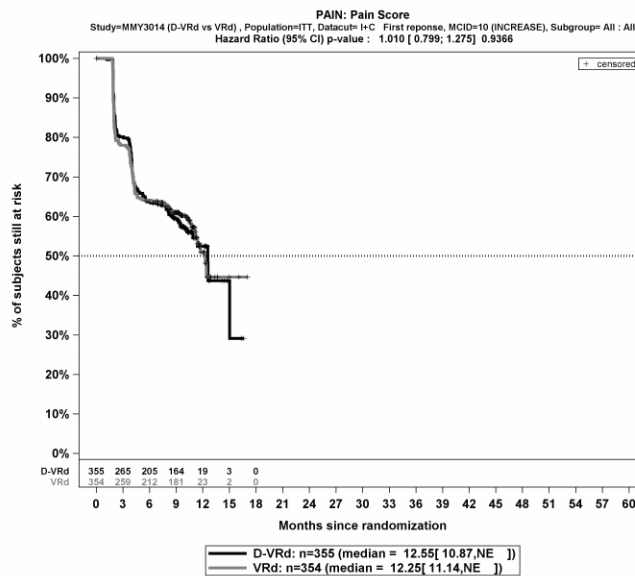
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

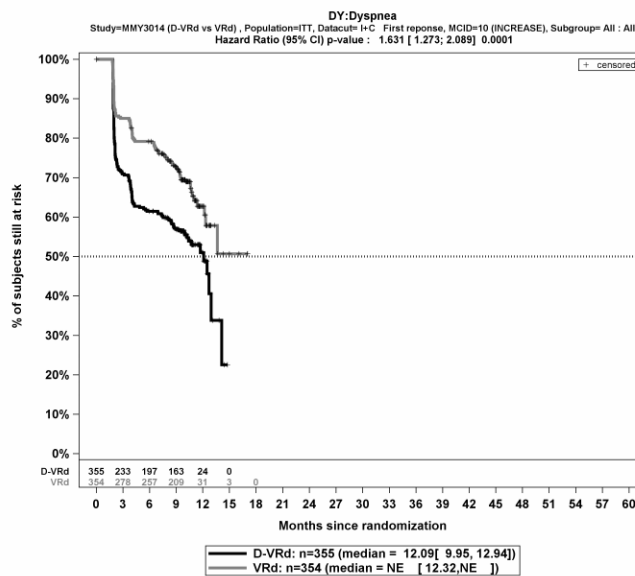
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



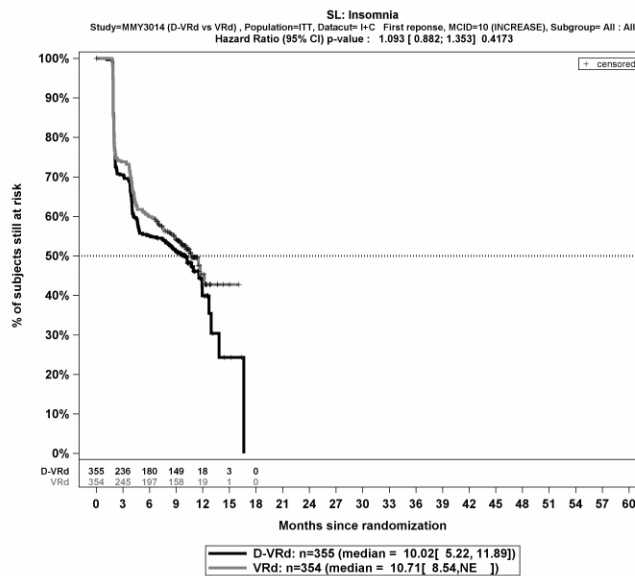
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

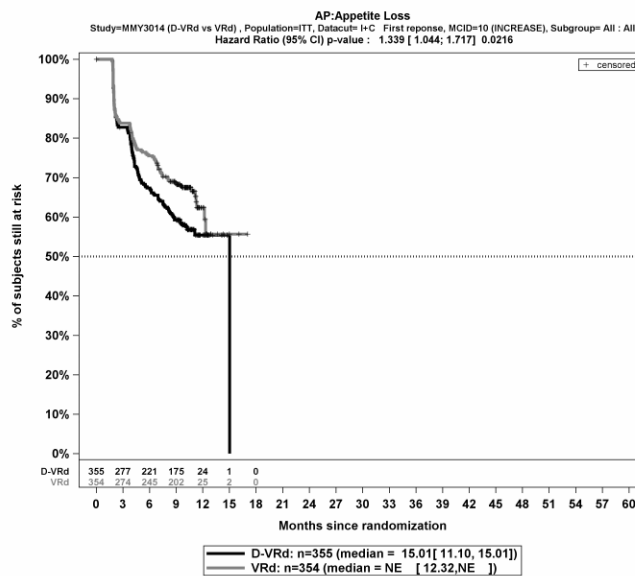
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

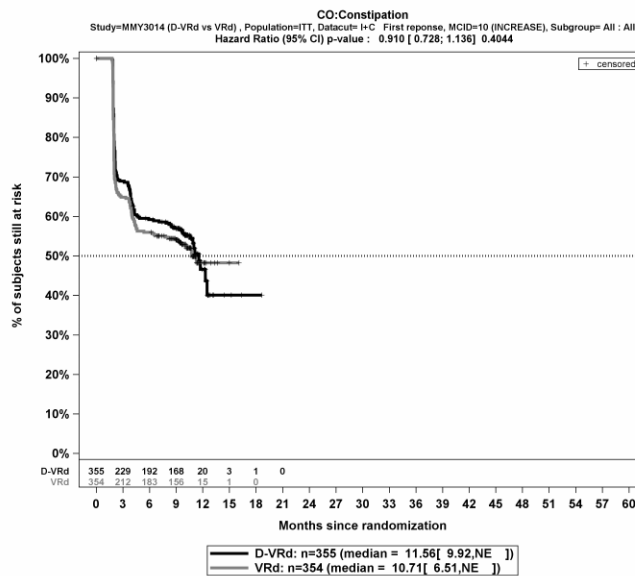
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

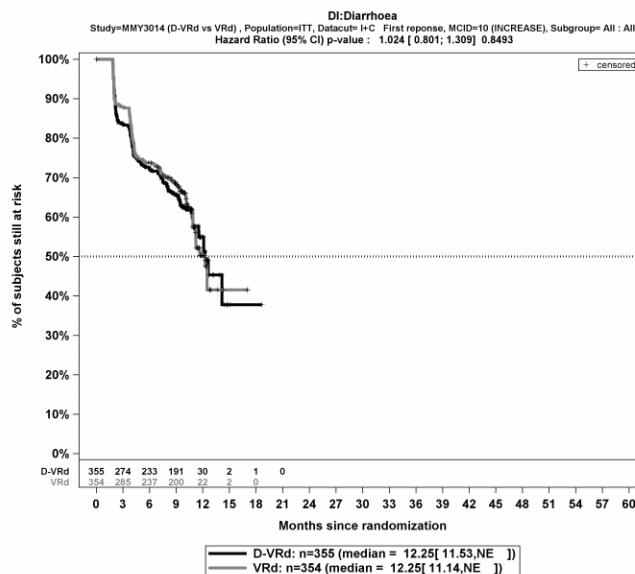
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-63: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

4.3.1.3.1.2.8 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 4-77: Operationalisierung von *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitssymptome (6 Fragen) ○ Nebenwirkungen der Behandlung (10 Fragen) <p>Die EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zukunftsperspektive (3 Fragen) ○ Körperbild (1 Frage) <p>Die EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>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).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (56) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><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.</p> <p><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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) (Induktionstherapie) • Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie) • vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4) • Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie) • Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression • zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde) • Follow-up-Phase <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression <p>Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.</p> <p><i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Teilsequenz werden in den Analysen für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen, die Erhebungen bis zum ersten Tag der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) berücksichtigt. Für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, werden die Erhebungen bis Studientag 308 berücksichtigt. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><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 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 Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>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.</p> <p>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-MY20 – 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 (57) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3.1.2.6).</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung berichtet.</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
	<p>Abkürzungen: 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; ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan).</p>

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

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

Tabelle 4-78: 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
PERSEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensurierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* für die Studie PERSEUS 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 PERSEUS für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-79 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 in der ITT-Population nicht berücksichtigt. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie PERSEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

PERSEUS				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung		Rücklaufquoten ITT-Population	
	D-VRd	VRd	D-VRd	VRd
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)		Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)	
	355	354	355	354
			Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert	
			331 (93,2%)	322 (91,0%)
	Anzahl Fragebögen		Anzahl Fragebögen	

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	355	337 (94,9%)	354	332 (93,8%)	355	337 (94,9%)	354	332 (93,8%)
Zyklus 3 Tag 1	344	331 (96,2%)	338	327 (96,7%)	354	331 (93,5%)	350	327 (93,4%)
Pre-ASZT	336	305 (90,8%)	320	299 (93,4%)	352	305 (86,6%)	348	299 (85,9%)
Zyklus 5 Tag 1	321	301 (93,8%)	305	287 (94,1%)	349	301 (86,2%)	341	287 (84,2%)
Zyklus 7 Tag 1	322	293 (91,0%)	301	274 (91,0%)	348	293 (84,2%)	338	274 (81,1%)
Zyklus 10 Tag 1	316	284 (89,9%)	290	274 (94,5%)	346	284 (82,1%)	334	274 (82,0%)
Zyklus 13 Tag 1	314	283 (90,1%)	275	254 (92,4%)	345	283 (82,0%)	332	254 (76,5%)
Zyklus 16 Tag 1	313	278 (88,8%)	266	237 (89,1%)	342	278 (81,3%)	332	237 (71,4%)
Zyklus 19 Tag 1	309	287 (92,9%)	254	219 (86,2%)	342	287 (83,9%)	329	219 (66,6%)
Zyklus 22 Tag 1	304	270 (88,8%)	245	205 (83,7%)	342	270 (78,9%)	328	205 (62,5%)
Zyklus 25 Tag 1	299	267 (89,3%)	234	196 (83,8%)	339	267 (78,8%)	326	196 (60,1%)
Zyklus 28 Tag 1	295	248 (84,1%)	221	191 (86,4%)	338	248 (73,4%)	322	191 (59,3%)
Zyklus 31 Tag 1	284	230 (81,0%)	207	174 (84,1%)	337	230 (68,2%)	320	174 (54,4%)
Zyklus 34 Tag 1	279	229 (82,1%)	196	152 (77,6%)	335	229 (68,4%)	316	152 (48,1%)
Zyklus 37 Tag 1	271	218 (80,4%)	183	146 (79,8%)	330	218 (66,1%)	312	146 (46,8%)
Zyklus 40 Tag 1	254	197 (77,6%)	164	124 (75,6%)	327	197 (60,2%)	311	124 (39,9%)
Zyklus 43 Tag 1	218	142 (65,1%)	129	89 (69,0%)	326	142 (43,6%)	311	89 (28,6%)
Zyklus 46 Tag 1	140	97 (69,3%)	80	59 (73,8%)	322	97 (30,1%)	311	59 (19,0%)
Zyklus 49 Tag 1	43	23 (53,5%)	32	24 (75,0%)	321	23 (7,2%)	311	24 (7,7%)

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 52 Tag 1	11	9 (81,8%)	6	6 (100,0%)	321	9 (2,8%)	310	6 (1,9%)
Zyklus 55 Tag 1	2	2 (100,0%)	1	0 (0,0%)	321	2 (0,6%)	310	0 (0,0%)
Ende der Behandlung	76	50 (65,8%)	172	110 (64,0%)	355	50 (14,1%)	354	110 (31,1%)

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

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

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

Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROMY01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 Tag 1 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote ebenfalls bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 331 Studienteilnehmer (93,2%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses

für 322 Studienteilnehmer (91,0%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-MY20 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,55 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,82 Monate, VRd: 9,66 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* ist in der Studie PERSEUS 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 4-80 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-80: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

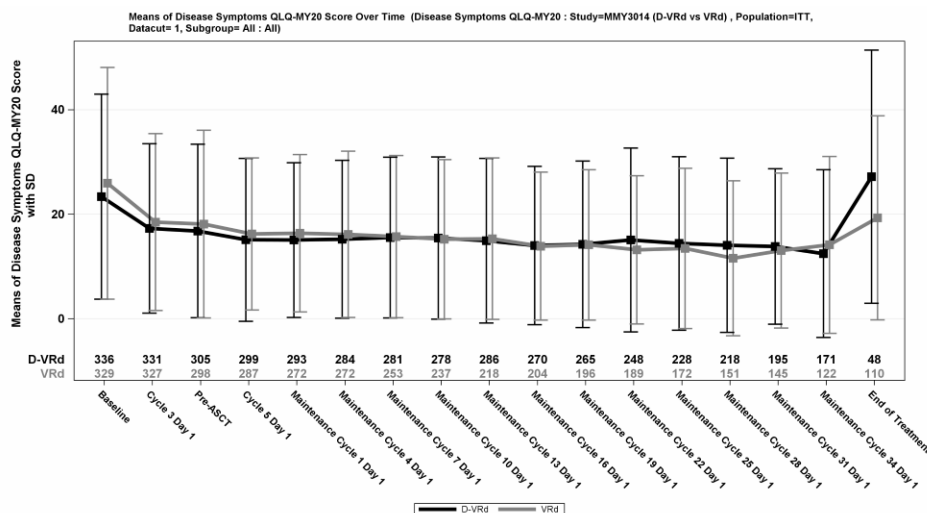
PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Krankheits- symptome</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	336	23,37	19,621	329	25,93	22,156
Zyklus 3 Tag 1	331	17,30	16,203	327	18,50	16,911
Pre-ASZT	305	16,80	16,584	298	18,11	17,943
Zyklus 5 Tag 1	299	15,11	15,595	287	16,23	14,566
Zyklus 7 Tag 1	293	15,06	14,789	272	16,36	15,064
Zyklus 10 Tag 1	284	15,22	15,105	272	16,14	15,907
Zyklus 13 Tag 1	281	15,52	15,377	253	15,73	15,511
Zyklus 16 Tag 1	278	15,45	15,527	237	15,22	15,256
Zyklus 19 Tag 1	286	14,94	15,750	218	15,33	15,455
Zyklus 22 Tag 1	270	14,03	15,153	204	13,88	14,153
Zyklus 25 Tag 1	265	14,26	15,940	196	14,14	14,380
Zyklus 28 Tag 1	248	15,09	17,598	189	13,19	14,175
Zyklus 31 Tag 1	228	14,43	16,597	172	13,46	15,345

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Krankheits-symptome</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 34 Tag 1	218	14,07	16,664	151	11,56	14,828
Zyklus 37 Tag 1	195	13,82	14,868	145	13,05	14,833
Zyklus 40 Tag 1	171	12,47	16,055	122	14,14	16,912
Ende der Behandlung	48	27,20	24,216	110	19,33	19,527

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROMY02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-64 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-64: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-81 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* im Studienverlauf angegeben.

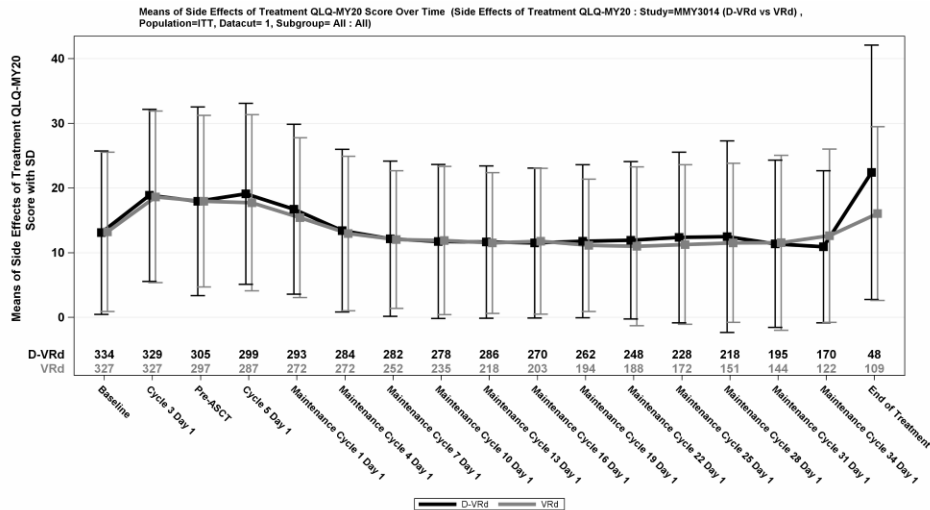
Tabelle 4-81: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	334	13,09	12,628	327	13,22	12,324
Zyklus 3 Tag 1	329	18,87	13,310	327	18,63	13,274
Pre-ASZT	305	17,96	14,595	297	17,96	13,268
Zyklus 5 Tag 1	299	19,10	14,009	287	17,73	13,620
Zyklus 7 Tag 1	293	16,72	13,139	272	15,41	12,358
Zyklus 10 Tag 1	284	13,40	12,594	272	12,96	11,946
Zyklus 13 Tag 1	282	12,15	12,005	252	12,04	10,648
Zyklus 16 Tag 1	278	11,74	11,909	235	11,89	11,459
Zyklus 19 Tag 1	286	11,64	11,777	218	11,50	10,874
Zyklus 22 Tag 1	270	11,50	11,595	203	11,76	11,274
Zyklus 25 Tag 1	262	11,77	11,824	194	11,15	10,239
Zyklus 28 Tag 1	248	11,93	12,175	188	10,98	12,287
Zyklus 31 Tag 1	228	12,35	13,197	172	11,26	12,338
Zyklus 34 Tag 1	218	12,47	14,822	151	11,53	12,314
Zyklus 37 Tag 1	195	11,37	12,942	144	11,54	13,525
Zyklus 40 Tag 1	170	10,92	11,768	122	12,63	13,417
Ende der Behandlung	48	22,43	19,670	109	16,04	13,422

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

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-65 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-65: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Responderanalysen**Gesamtsequenz**Tabelle 4-82: Ergebnisse für *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Gesamtsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-MY20 <i>Symptomskalen</i> <i>Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	166/355 (46,8%)	34,33 [21,65; NA]	144/354 (40,7%)	44,75 [27,66; NA]	1,28 [0,95; 1,73] p=0,1044	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1057	6,00% [-1,20%; 13,30%] p=0,1040	1,08 [0,86; 1,35] p=0,4948
Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	221/355 (62,3%)	7,06 [4,60; 8,57]	214/354 (60,5%)	5,72 [4,07; 8,15]	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6236	1,03 [0,92; 1,16] p=0,6230	1,80% [-5,30%; 8,90%] p=0,6229	0,97 [0,80; 1,17] p=0,7381

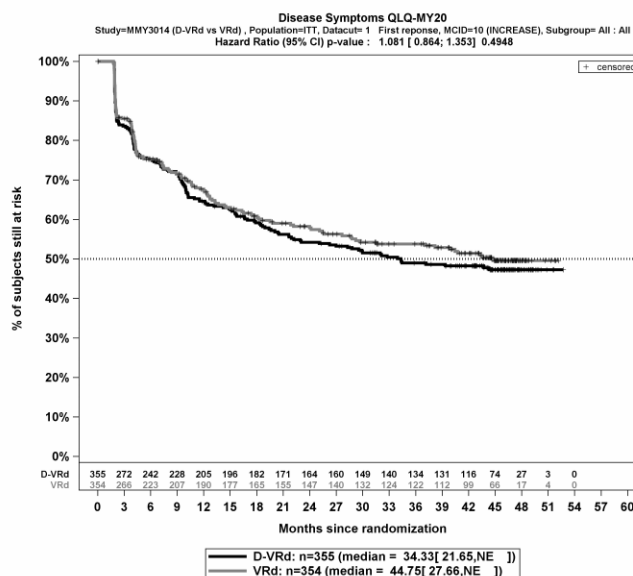
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EORTC QLQ-MY20 <i>Symptomskalen</i> <i>Gesamtsequenz</i>	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
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 166 Ereignisse (46,8%) und im Kontrollarm 144 Ereignisse (40,7%). 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 34,33 Monate im Behandlungsarm und 44,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,86; 1,35]; p=0,4948).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 221 Ereignisse (62,3%) und im Kontrollarm 214 Ereignisse (60,5%). 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 7,06 Monate im Behandlungsarm und 5,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,80; 1,17]; p=0,7381).

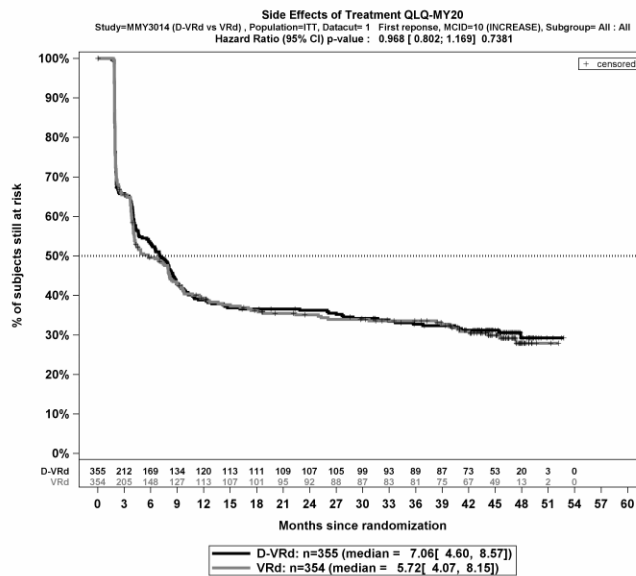
Die Abbildung 4-66 und Abbildung 4-67 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

Teilsequenz

Tabelle 4-83: Ergebnisse für *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-MY20 <i>Symptomskalen Teilsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	110/355 (31,0%)	NA [NA; NA]	99/354 (28,0%)	NA [12,39; NA]	1,15 [0,84; 1,59] p=0,3835	1,11 [0,88; 1,39] p=0,3846	3,00% [-3,70%; 9,70%] p=0,3838	1,14 [0,87; 1,50] p=0,3379
Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	200/355 (56,3%)	7,72 [5,55; 8,90]	191/354 (54,0%)	7,95 [4,30; 9,59]	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5237	1,04 [0,92; 1,19] p=0,5224	2,40% [-4,80%; 9,60%] p=0,5221	1,02 [0,84; 1,25] p=0,8208

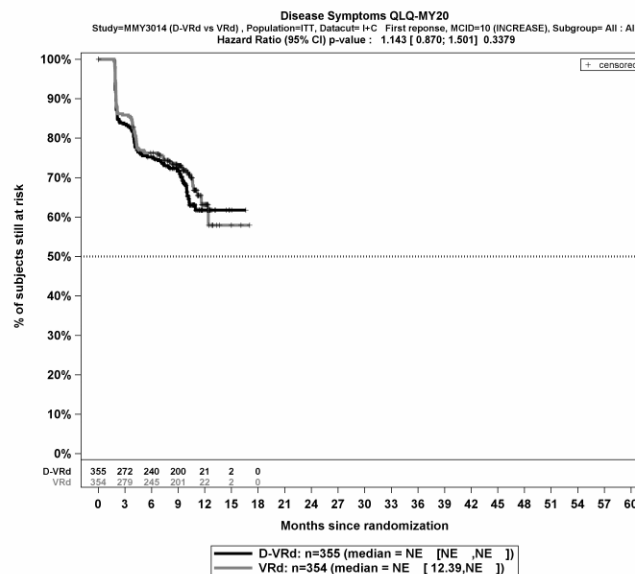
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EORTC QLQ-MY20 <i>Symptomskalen</i> <i>Teilsequenz</i>	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
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 110 Ereignisse (31,0%) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (28,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,87; 1,50]; p=0,3379).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 200 Ereignisse (56,3%) und im Kontrollarm 191 Ereignisse (54,0%). 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 7,72 Monate im Behandlungsarm und 7,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,84; 1,25]; p=0,8208).

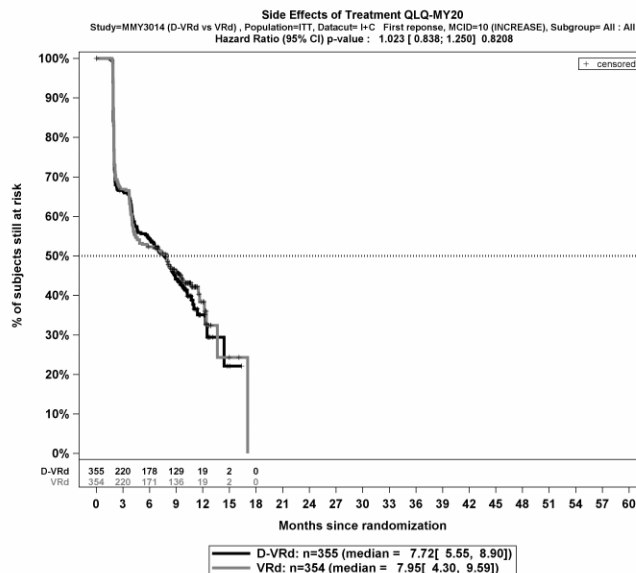
Die Abbildung 4-68 und Abbildung 4-69 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-70: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

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 4-84: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Lebensqualität und Symptomen. Das Instrument EORTC QLQ-C30 (Version 3) umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multi-Item-Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (3 Fragen) ○ Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen) ○ Schmerz (2 Fragen) • Single-Item Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnoe ○ Insomnie ○ Appetitlosigkeit ○ Obstipation ○ Diarrhö ○ Finanzielle Schwierigkeiten <p>Die <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 (55).</p> <p>Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i>, die zusammen mit den <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</i> der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1 = Sehr schlecht, bis 7 = Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (56) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>(bessere) Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen:</i> Die Veränderung im <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> und in den <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen</i> unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i> Die Zeitpunkte für die Erhebung des Instruments EQ EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind (jeweils vor allen anderen Prozeduren und vor dem Gespräch mit dem Behandler):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) (Induktionstherapie) • Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie) • vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4) • Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie) • Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression • zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde) • Follow-up-Phase <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression <p>Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.</p> <p><i>Zensierungen</i> Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Teilsequenz werden in den Analysen für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen, die Erhebungen bis zum ersten Tag der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) berücksichtigt. Für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, werden die Erhebungen bis Studientag 308 berücksichtigt. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i> Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><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 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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>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.</p> <p>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 im <i>EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> und in den <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen</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 (57) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3.1.2.6).</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung berichtet.</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30; ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; ISS: International Staging System; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan).</p>	

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen* 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
PERSEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen 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 PERSEUS 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 PERSEUS für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-86 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population nicht berücksichtigt. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie PERSEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-86 dargestellt.

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse- Population (N)			
	355		354		355		354	
					Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert			
	333 (93,8%)		323 (91,2%)					
	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	355	339 (95,5%)	354	333 (94,1%)	355	339 (95,5%)	354	333 (94,1%)
Zyklus 3 Tag 1	344	329 (95,6%)	338	324 (95,9%)	354	329 (92,9%)	350	324 (92,6%)
Prä-ASZT	336	304 (90,5%)	320	298 (93,1%)	352	304 (86,4%)	348	298 (85,6%)
Zyklus 5 Tag 1	321	299 (93,1%)	305	287 (94,1%)	349	299 (85,7%)	341	287 (84,2%)
Zyklus 7 Tag 1	322	295 (91,6%)	301	279 (92,7%)	348	295 (84,8%)	338	279 (82,5%)
Zyklus 10 Tag 1	316	284 (89,9%)	290	274 (94,5%)	346	284 (82,1%)	334	274 (82,0%)
Zyklus 13 Tag 1	314	280 (89,2%)	275	254 (92,4%)	345	280 (81,2%)	332	254 (76,5%)
Zyklus 16 Tag 1	313	279 (89,1%)	266	236 (88,7%)	342	279 (81,6%)	332	236 (71,1%)
Zyklus 19 Tag 1	309	286 (92,6%)	254	219 (86,2%)	342	286 (83,6%)	329	219 (66,6%)
Zyklus 22 Tag 1	304	271 (89,1%)	245	206 (84,1%)	342	271 (79,2%)	328	206 (62,8%)
Zyklus 25 Tag 1	299	269 (90,0%)	234	196 (83,8%)	339	269 (79,4%)	326	196 (60,1%)
Zyklus 28 Tag 1	295	249 (84,4%)	221	193 (87,3%)	338	249 (73,7%)	322	193 (59,9%)
Zyklus 31 Tag 1	284	230 (81,0%)	207	174 (84,1%)	337	230 (68,2%)	320	174 (54,4%)

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 34 Tag 1	279	229 (82,1%)	196	152 (77,6%)	335	229 (68,4%)	316	152 (48,1%)
Zyklus 37 Tag 1	271	217 (80,1%)	183	146 (79,8%)	330	217 (65,8%)	312	146 (46,8%)
Zyklus 40 Tag 1	254	197 (77,6%)	164	123 (75,0%)	327	197 (60,2%)	311	123 (39,5%)
Zyklus 43 Tag 1	218	142 (65,1%)	129	89 (69,0%)	326	142 (43,6%)	311	89 (28,6%)
Zyklus 46 Tag 1	140	98 (70,0%)	80	60 (75,0%)	322	98 (30,4%)	311	60 (19,3%)
Zyklus 49 Tag 1	43	23 (53,5%)	32	24 (75,0%)	321	23 (7,2%)	311	24 (7,7%)
Zyklus 52 Tag 1	11	9 (81,8%)	6	6 (100,0%)	321	9 (2,8%)	310	6 (1,9%)
Zyklus 55 Tag 1	2	2 (100,0%)	1	0 (0,0%)	321	2 (0,6%)	310	0 (0,0%)
Ende der Behandlung	76	50 (65,8%)	172	109 (63,4%)	355	50 (14,1%)	354	109 (30,8%)
<p>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.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).</p>								

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 Tag 1 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote ebenfalls bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 333 Studienteilnehmer (93,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-C30 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,57 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,69 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist in der Studie PERSEUS 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 4-87 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-87: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

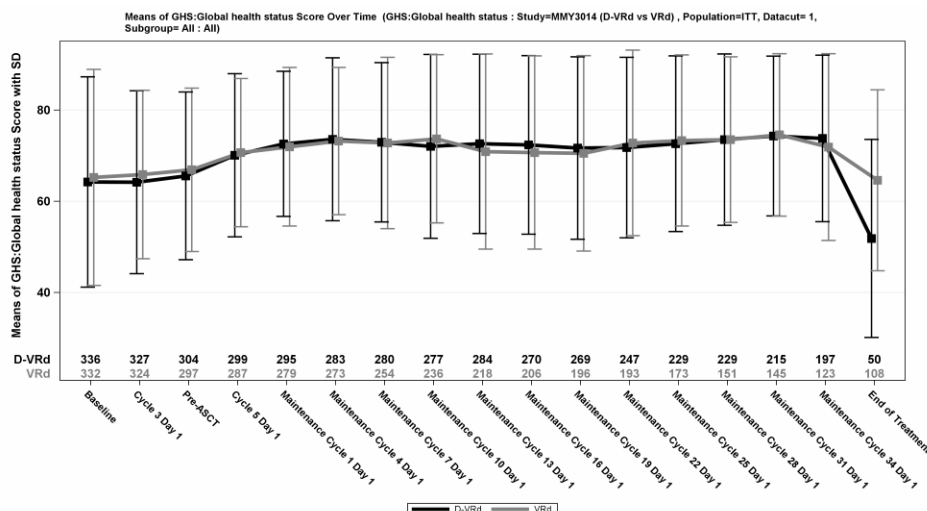
PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	336	64,24	23,061	332	65,24	23,691

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 3 Tag 1	327	64,17	20,058	324	65,87	18,466
Prä-ASZT	304	65,50	18,385	297	66,89	17,914
Zyklus 5 Tag 1	299	70,10	17,870	287	70,67	16,251
Zyklus 7 Tag 1	295	72,57	15,905	279	71,95	17,405
Zyklus 10 Tag 1	283	73,59	17,878	273	73,20	16,139
Zyklus 13 Tag 1	280	72,95	17,454	254	72,77	18,772
Zyklus 16 Tag 1	277	72,05	20,148	236	73,69	18,444
Zyklus 19 Tag 1	284	72,60	19,667	218	70,87	21,396
Zyklus 22 Tag 1	270	72,35	19,564	206	70,67	21,189
Zyklus 25 Tag 1	269	71,69	19,992	196	70,49	21,423
Zyklus 28 Tag 1	247	71,76	19,771	193	72,80	20,337
Zyklus 31 Tag 1	229	72,60	19,253	173	73,31	18,741
Zyklus 34 Tag 1	229	73,51	18,761	151	73,51	18,158
Zyklus 37 Tag 1	215	74,30	17,507	145	74,54	17,808
Zyklus 40 Tag 1	197	73,77	18,257	123	71,88	20,479
Ende der Behandlung	50	51,83	21,710	108	64,58	19,836

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-71 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

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

In der Tabelle 4-88 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* im Studienverlauf angegeben.

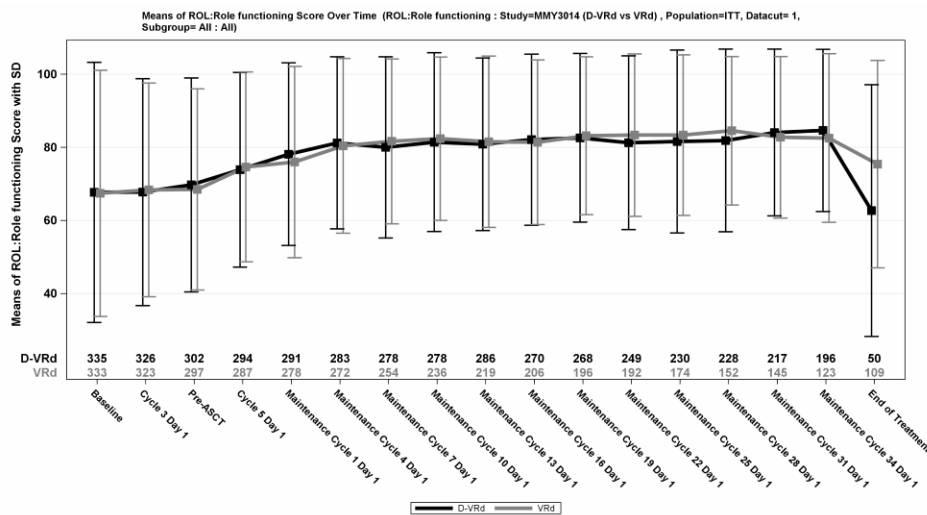
Tabelle 4-88: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTCQLQ-C30 Rollenfunktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	335	67,66	35,588	333	67,42	33,662
Zyklus 3 Tag 1	326	67,74	31,045	323	68,37	29,218
Prä-ASZT	302	69,70	29,248	297	68,46	27,512
Zyklus 5 Tag 1	294	73,87	26,632	287	74,62	25,955
Zyklus 7 Tag 1	291	78,12	25,001	278	75,96	26,163
Zyklus 10 Tag 1	283	81,21	23,558	272	80,39	23,906
Zyklus 13 Tag 1	278	79,98	24,788	254	81,63	22,555
Zyklus 16 Tag 1	278	81,42	24,454	236	82,35	22,365
Zyklus 19 Tag 1	286	80,83	23,581	219	81,51	23,445
Zyklus 22 Tag 1	270	82,10	23,406	206	81,39	22,488
Zyklus 25 Tag 1	268	82,59	23,067	196	83,16	21,615
Zyklus 28 Tag 1	249	81,26	23,786	192	83,33	22,237
Zyklus 31 Tag 1	230	81,94	25,006	174	83,33	21,948
Zyklus 34 Tag 1	228	81,87	24,988	152	84,54	20,309

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30</i> Rollenfunktion	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 37 Tag 1	217	84,03	22,811	145	82,76	22,084
Zyklus 40 Tag 1	196	84,61	22,196	123	82,52	23,068
Ende der Behandlung	50	62,67	34,431	109	75,38	28,382

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-72 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

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

In der Tabelle 4-89 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* im Studienverlauf angegeben.

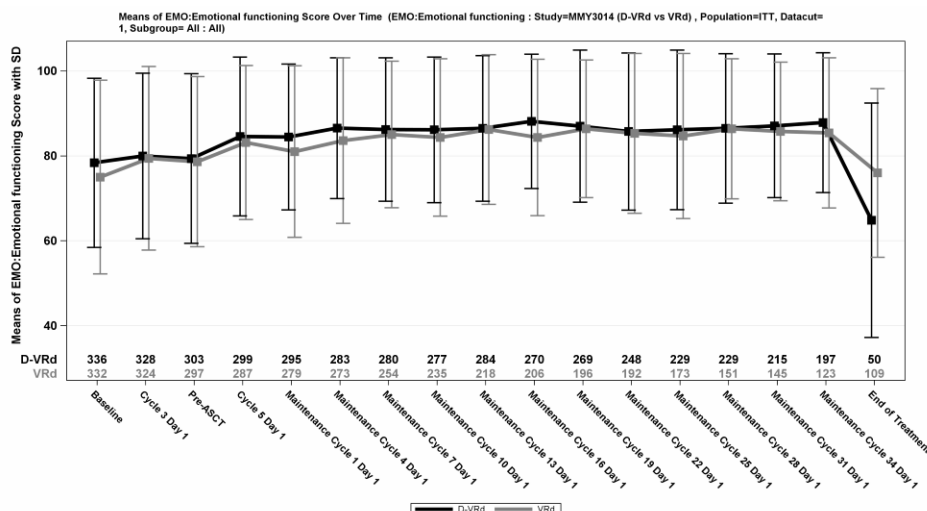
Tabelle 4-89: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	336	78,37	19,914	332	75,01	22,829
Zyklus 3 Tag 1	328	79,96	19,509	324	79,42	21,631
Prä-ASZT	303	79,37	19,989	297	78,65	20,063
Zyklus 5 Tag 1	299	84,58	18,695	287	83,16	18,158
Zyklus 7 Tag 1	295	84,46	17,173	279	81,02	20,237
Zyklus 10 Tag 1	283	86,53	16,586	273	83,61	19,483
Zyklus 13 Tag 1	280	86,23	16,876	254	85,04	17,260
Zyklus 16 Tag 1	277	86,14	17,136	235	84,35	18,530
Zyklus 19 Tag 1	284	86,48	17,145	218	86,24	17,632
Zyklus 22 Tag 1	270	88,16	15,814	206	84,35	18,423
Zyklus 25 Tag 1	269	87,00	17,906	196	86,40	16,207
Zyklus 28 Tag 1	248	85,75	18,514	192	85,29	18,823
Zyklus 31 Tag 1	229	86,15	18,783	173	84,68	19,434
Zyklus 34 Tag 1	229	86,49	17,617	151	86,39	16,502
Zyklus 37 Tag 1	215	87,09	16,930	145	85,77	16,332
Zyklus 40 Tag 1	197	87,85	16,484	123	85,43	17,681
Ende der Behandlung	50	64,83	27,628	109	75,99	19,875

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-73 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

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

In der Tabelle 4-90 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* im Studienverlauf angegeben.

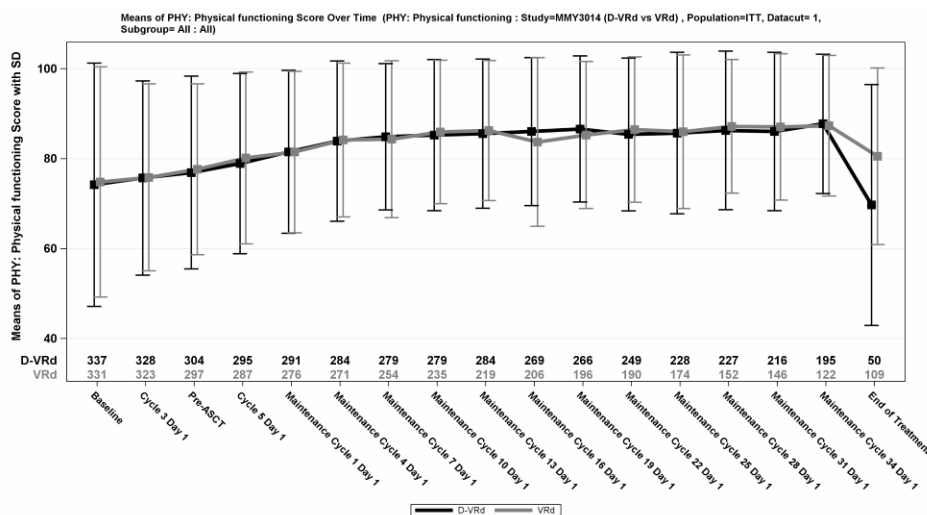
Tabelle 4-90: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Physische Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	337	74,19	27,064	331	74,82	25,626
Zyklus 3 Tag 1	328	75,69	21,613	323	75,83	20,784
Prä-ASZT	304	76,90	21,421	297	77,64	18,976
Zyklus 5 Tag 1	295	78,91	20,045	287	80,16	19,121
Zyklus 7 Tag 1	291	81,51	18,111	276	81,48	17,947
Zyklus 10 Tag 1	284	83,90	17,798	271	84,14	17,111
Zyklus 13 Tag 1	279	84,88	16,264	254	84,30	17,442
Zyklus 16 Tag 1	279	85,23	16,811	235	85,93	15,936
Zyklus 19 Tag 1	284	85,56	16,594	219	86,25	15,552
Zyklus 22 Tag 1	269	86,03	16,464	206	83,70	18,758
Zyklus 25 Tag 1	266	86,59	16,245	196	85,24	16,351
Zyklus 28 Tag 1	249	85,38	16,982	190	86,45	16,152
Zyklus 31 Tag 1	228	85,68	17,962	174	85,99	17,069
Zyklus 34 Tag 1	227	86,28	17,636	152	87,17	14,850

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30</i> <i>Physische Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 37 Tag 1	216	86,02	17,610	146	87,06	16,267
Zyklus 40 Tag 1	195	87,74	15,503	122	87,32	15,627
Ende der Behandlung	50	69,70	26,789	109	80,52	19,635

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-74 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Physische Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

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

In der Tabelle 4-91 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* im Studienverlauf angegeben.

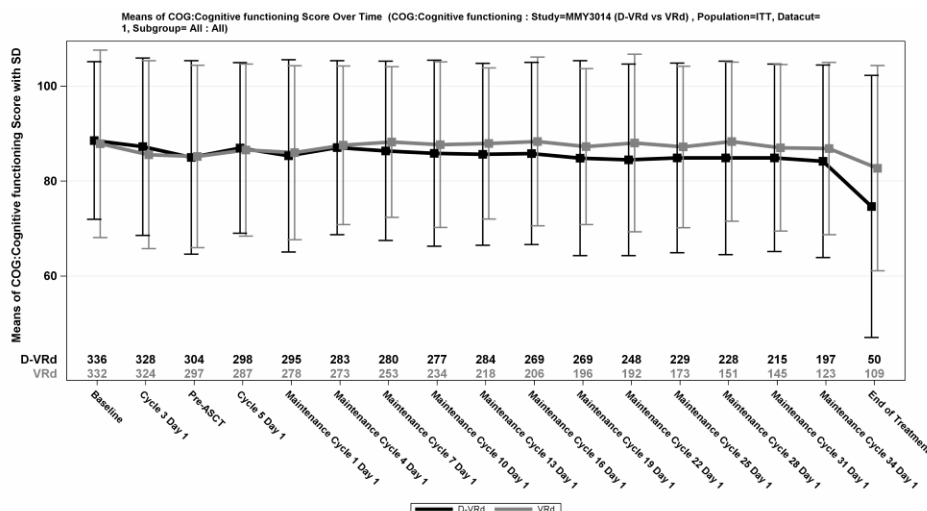
Tabelle 4-91: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	336	88,54	16,597	332	87,85	19,725
Zyklus 3 Tag 1	328	87,25	18,683	324	85,55	19,788
Pre-ASZT	304	84,98	20,380	297	85,19	19,212
Zyklus 5 Tag 1	298	86,97	17,958	287	86,53	18,131
Zyklus 7 Tag 1	295	85,31	20,223	278	85,97	18,330
Zyklus 10 Tag 1	283	87,04	18,327	273	87,55	16,714
Zyklus 13 Tag 1	280	86,37	18,872	253	88,21	15,866
Zyklus 16 Tag 1	277	85,86	19,598	234	87,68	17,439
Zyklus 19 Tag 1	284	85,62	19,151	218	87,92	15,900
Zyklus 22 Tag 1	269	85,81	19,156	206	88,35	17,781
Zyklus 25 Tag 1	269	84,82	20,510	196	87,25	16,417
Zyklus 28 Tag 1	248	84,48	20,172	192	88,02	18,714
Zyklus 31 Tag 1	229	84,86	19,962	173	87,19	16,991
Zyklus 34 Tag 1	228	84,87	20,369	151	88,30	16,755
Zyklus 37 Tag 1	215	84,88	19,738	145	87,01	17,510
Zyklus 40 Tag 1	197	84,18	20,255	123	86,86	18,139
Ende der Behandlung	50	74,67	27,611	109	82,72	21,627

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-75 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

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

In der Tabelle 4-92 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-92: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

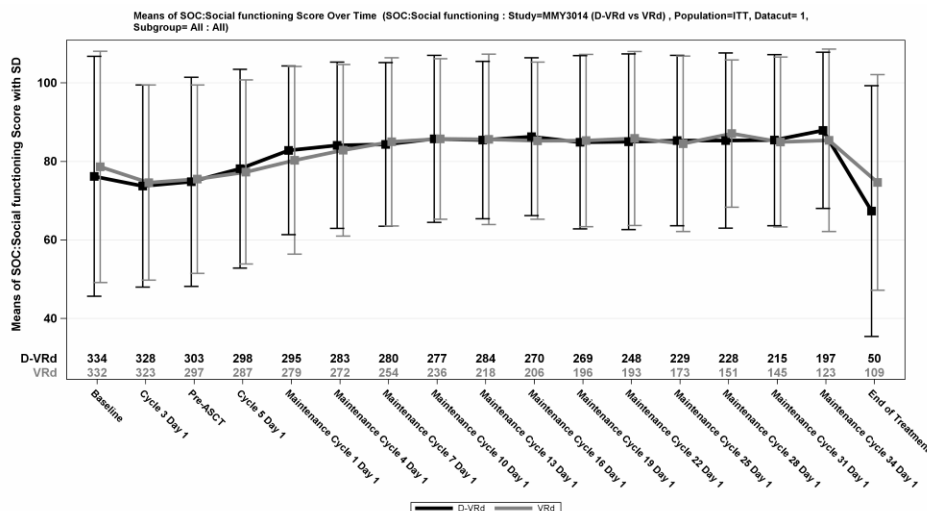
PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	334	76,20	30,535	332	78,61	29,449
Zyklus 3 Tag 1	328	73,73	25,742	323	74,61	24,863
Prä-ASZT	303	74,81	26,608	297	75,48	23,965
Zyklus 5 Tag 1	298	78,13	25,329	287	77,29	23,453
Zyklus 7 Tag 1	295	82,83	21,489	279	80,29	23,900
Zyklus 10 Tag 1	283	84,10	21,157	272	82,84	21,850
Zyklus 13 Tag 1	280	84,35	20,834	254	84,97	21,437
Zyklus 16 Tag 1	277	85,74	21,239	236	85,73	20,430
Zyklus 19 Tag 1	284	85,45	20,047	218	85,63	21,700
Zyklus 22 Tag 1	270	86,30	20,106	206	85,28	20,000
Zyklus 25 Tag 1	269	84,88	22,087	196	85,29	21,952
Zyklus 28 Tag 1	248	85,01	22,358	193	85,84	22,134
Zyklus 31 Tag 1	229	85,30	21,681	173	84,49	22,345
Zyklus 34 Tag 1	228	85,31	22,284	151	87,09	18,775
Zyklus 37 Tag 1	215	85,43	21,785	145	84,94	21,635

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 40 Tag 1	197	87,90	19,892	123	85,37	23,238
Ende der Behandlung	50	67,33	31,937	109	74,62	27,461

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

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROQLQ02 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-76 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

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

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

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen**Gesamtsequenz**Tabelle 4-93: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Gesamtsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	186/355 (52,4%)	20,99 [11,83; 35,68]	189/354 (53,4%)	15,64 [10,94; 22,44]	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7830	0,98 [0,86; 1,12] p=0,7832	-1,00% [-8,20%; 6,20%] p=0,7832	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4673
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	192/355 (54,1%)	9,92 [7,16; 20,40]	191/354 (54,0%)	10,05 [6,70; 21,22]	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9779	1,00 [0,88; 1,15] p=0,9778	0,10% [-7,20%; 7,40%] p=0,9778	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6837
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	181/355 (51,0%)	24,28 [17,74; 40,12]	151/354 (42,7%)	43,17 [29,11; NA]	1,40 [1,04; 1,89] p=0,0259	1,20 [1,02; 1,40] p=0,0261	8,30% [1,10%; 15,60%] p=0,0248	1,16 [0,94; 1,45] p=0,1690
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	169/355 (47,6%)	34,69 [11,83; NA]	143/354 (40,4%)	NA [23,36; NA]	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0527	1,18 [1,00; 1,39] p=0,0529	7,20% [0,00%; 14,40%] p=0,0514	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2410

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

EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Gesamtsequenz</i>	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
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	226/355 (63,7%)	11,24 [9,13; 14,72]	214/354 (60,5%)	10,19 [7,98; 13,93]	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3753	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3742	3,20% [-3,90%; 10,30%] p=0,3736	0,98 [0,81; 1,18] p=0,8119
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	231/355 (65,1%)	4,70 [4,07; 8,35]	208/354 (58,8%)	4,96 [4,07; 8,90]	1,31 [0,97; 1,79] p=0,0814	1,11 [0,99; 1,24] p=0,0812	6,30% [-0,80%; 13,40%] p=0,0798	1,12 [0,93; 1,35] p=0,2421
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 186 Ereignisse (52,4%) und im Kontrollarm 189 Ereignisse (53,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,99 Monate im Behandlungsarm und 15,64 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,76; 1,14]; p=0,4673).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 192 Ereignisse (54,1%) und im Kontrollarm 191 Ereignisse (54,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,92 Monate im Behandlungsarm und 10,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,79; 1,17]; p=0,6837).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 181 Ereignisse (51,0%) und im Kontrollarm 151 Ereignisse (42,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,40 [1,04; 1,89]; p=0,0259), das Relative Risiko (RR=1,20 [1,02; 1,40]; p=0,0261) und die Risikodifferenz (RD=8,30% [1,10%; 15,60%]; p=0,0248) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 24,28 Monate im Behandlungsarm und 43,17 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,94; 1,45]; p=0,1690).

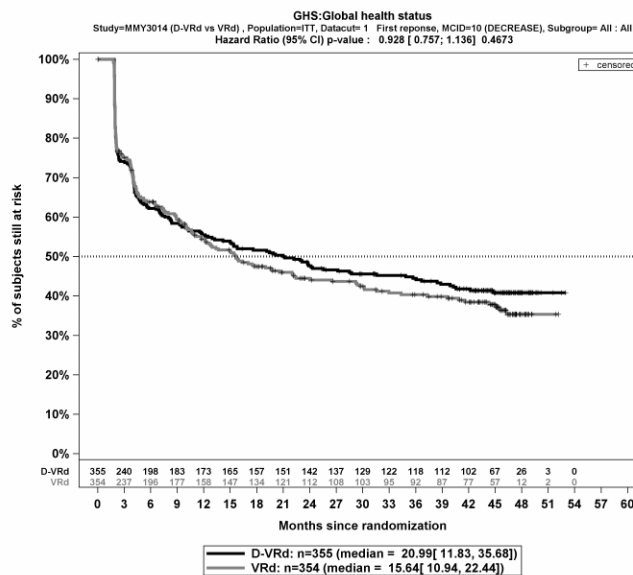
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 169 Ereignisse (47,6%) und im Kontrollarm 143 Ereignisse (40,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 34,69 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,91; 1,43]; p=0,2410).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 226 Ereignisse (63,7%) und im Kontrollarm 214 Ereignisse (60,5%). 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 11,24 Monate im Behandlungsarm und 10,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,81; 1,18]; p=0,8119).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 231 Ereignisse (65,1%) und im Kontrollarm 208 Ereignisse (58,8%). 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 4,96 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,93; 1,35]; p=0,2421).

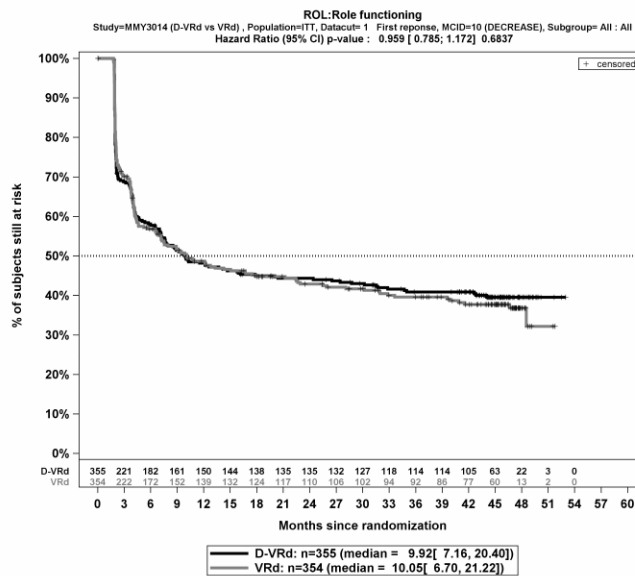
Die Abbildung 4-77 bis Abbildung 4-82 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

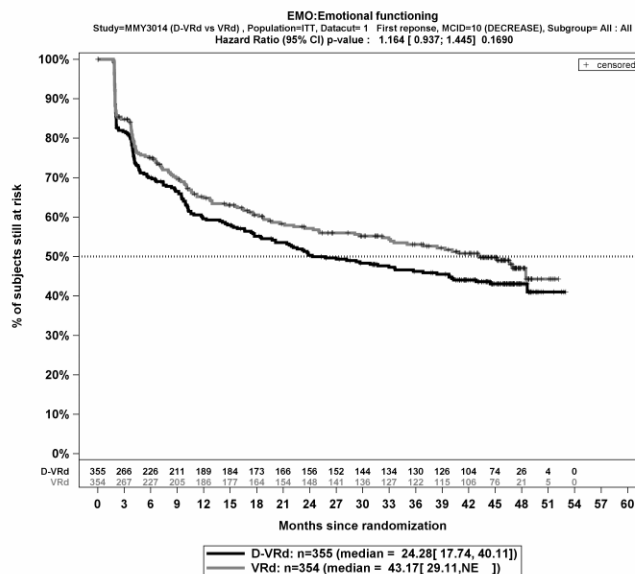
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

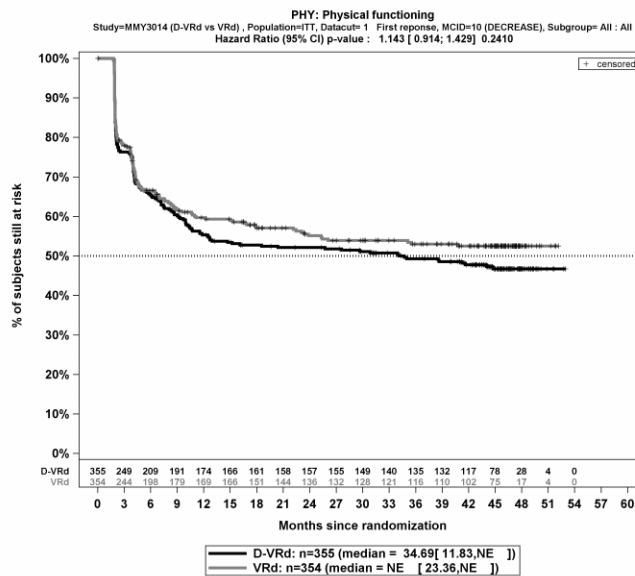
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

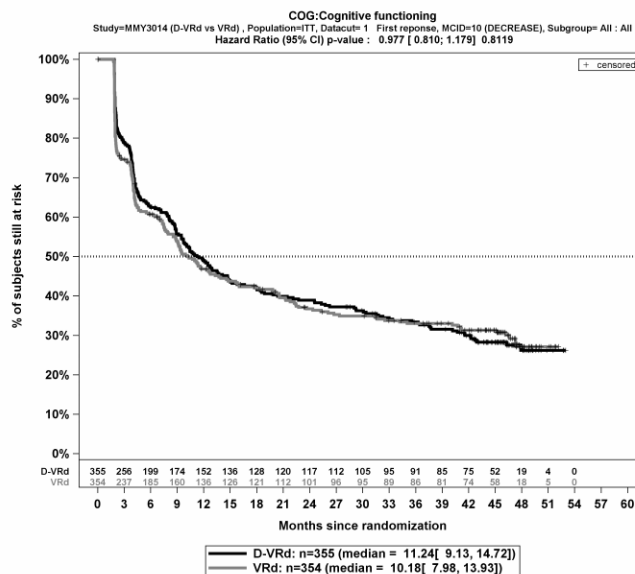
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

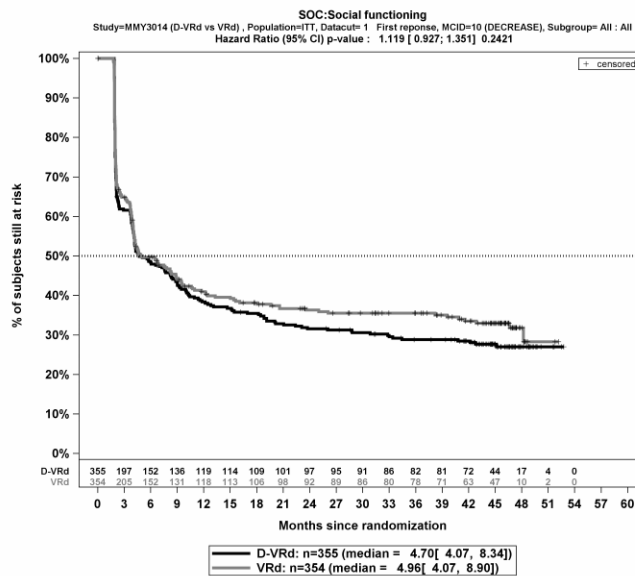
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

TeilsequenzTabelle 4-94: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Teilsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	144/355 (40,6%)	13,24 [10,32; NA]	142/354 (40,1%)	12,19 [10,71; NA]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9035	1,01 [0,85; 1,21] p=0,9037	0,40% [-6,70%; 7,50%] p=0,9037	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8213
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	165/355 (46,5%)	9,96 [7,56; NA]	165/354 (46,6%)	10,71 [7,49; 13,31]	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9688	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9688	-0,10% [-7,40%; 7,10%] p=0,9688	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8356
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	131/355 (36,9%)	12,29 [10,88; NA]	108/354 (30,5%)	12,95 [12,75; 17,05]	1,33 [0,97; 1,82] p=0,0722	1,21 [0,98; 1,49] p=0,0729	6,40% [-0,60%; 13,30%] p=0,0712	1,23 [0,95; 1,59] p=0,1201
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	144/355 (40,6%)	12,55 [10,22; NA]	126/354 (35,6%)	NA [12,19; NA]	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1709	1,14 [0,94; 1,37] p=0,1705	5,00% [-2,10%; 12,00%] p=0,1691	1,18 [0,93; 1,50] p=0,1775

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

EORTC QLQ-C30 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> <i>Teilsequenz</i>	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
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	166/355 (46,8%)	10,41 [9,49; 12,45]	164/354 (46,3%)	10,97 [9,13; 11,60]	1,02 [0,76; 1,37] p=0,9017	1,01 [0,86; 1,18] p=0,9014	0,50% [-6,80%; 7,80%] p=0,9014	0,95 [0,77; 1,19] p=0,6653
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	199/355 (56,1%)	5,78 [4,17; 8,84]	188/354 (53,1%)	7,62 [4,24; 10,61]	1,13 [0,84; 1,53] p=0,4246	1,05 [0,93; 1,20] p=0,4246	2,90% [-4,30%; 10,10%] p=0,4240	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3442
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (40,6%) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (40,1%). 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 13,24 Monate im Behandlungsarm und 12,19 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,81; 1,30]; p=0,8213).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 165 Ereignisse (46,5%) und im Kontrollarm 165 Ereignisse (46,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,96 Monate im Behandlungsarm und 10,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,82; 1,27]; p=0,8356).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 131 Ereignisse (36,9%) und im Kontrollarm 108 Ereignisse (30,5%). 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 12,29 Monate im Behandlungsarm und 12,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,95; 1,59]; p=0,1201).

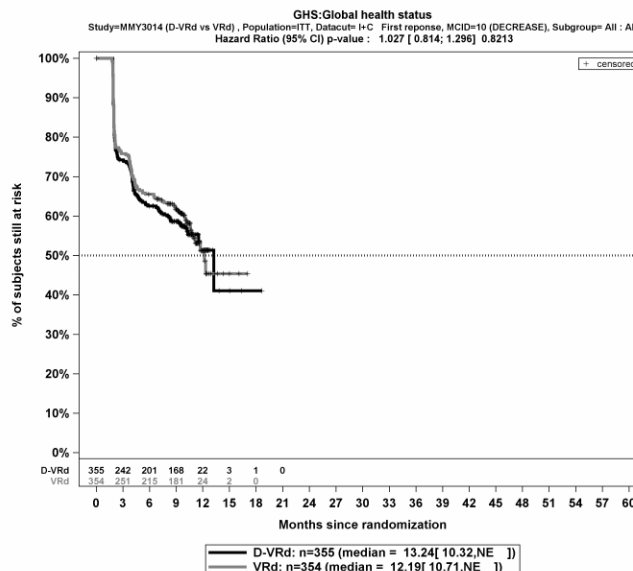
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (40,6%) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (35,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 12,55 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,93; 1,50]; p=0,1775).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 166 Ereignisse (46,8%) und im Kontrollarm 164 Ereignisse (46,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,41 Monate im Behandlungsarm und 10,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,77; 1,19]; p=0,6653).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 199 Ereignisse (56,1%) und im Kontrollarm 188 Ereignisse (53,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,78 Monate im Behandlungsarm und 7,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,90; 1,35]; p=0,3442).

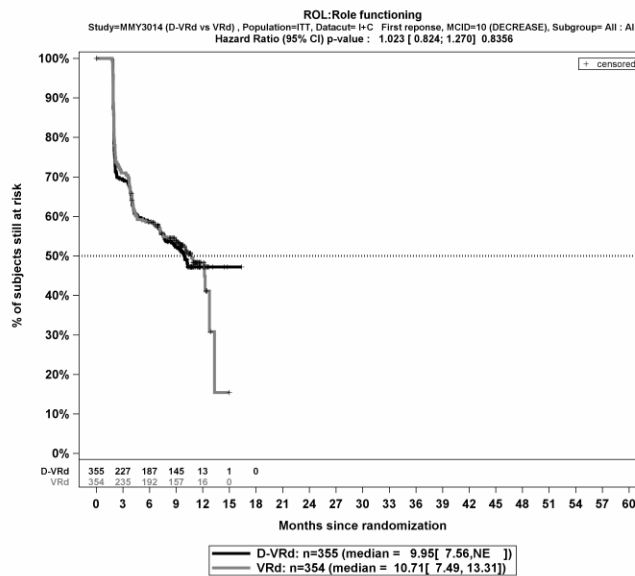
Die Abbildung 4-83 bis Abbildung 4-88 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

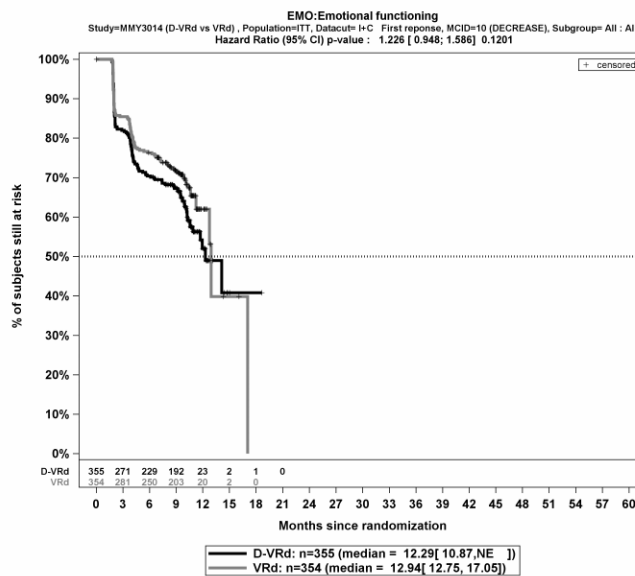
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

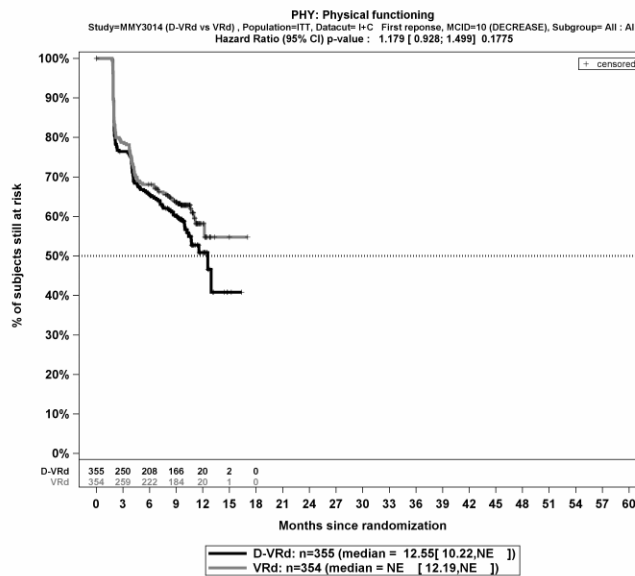
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

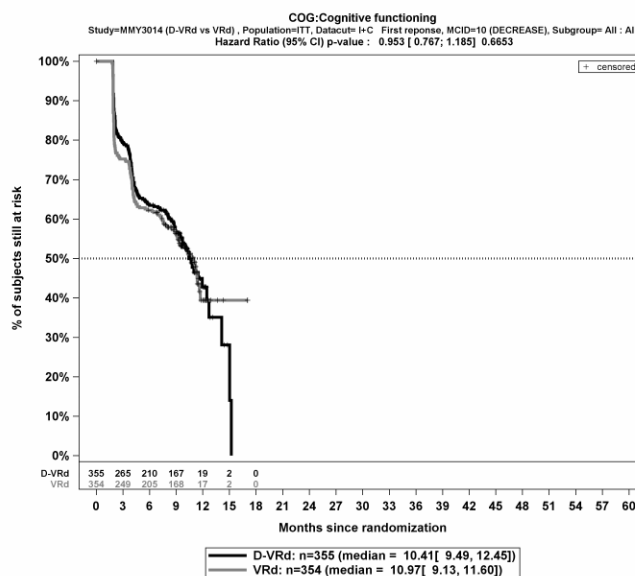
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

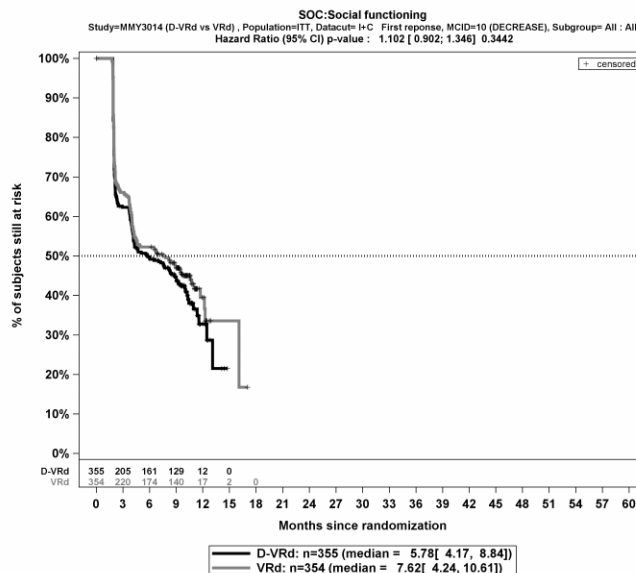
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

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 4-95: Operationalisierung von *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitssymptome (6 Fragen) ○ Nebenwirkungen der Behandlung (10 Fragen) <p>Die EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zukunftsperspektive (3 Fragen) ○ Körperbild (1 Frage) <p>Die EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>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).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (56) in Punkte von 0 bis 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl bedeutet ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p><i>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen:</i></p> <p>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.</p> <p><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 (=Baseline) (Induktionstherapie) • Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie) • vor der ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4) • Zyklus 5 Tag 1 (Konsolidierungstherapie) • Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression • zum Therapieende (innerhalb von 30 Tagen, nachdem die letzte Therapiekomponente verabreicht wurde) • Follow-up-Phase <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne bestätigte Krankheitsprogression vor Zyklus 7 Tag 1: alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 1 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression

Studie	Operationalisierung
	<p>○ ohne bestätigte Krankheitsprogression nach Zyklus 7 Tag 1: für ein Jahr alle 12 Wochen (± 7 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1), danach alle 16 Wochen (± 14 Tage, ausgehend von Zyklus 7 Tag 1) bis zur bestätigten Krankheitsprogression</p> <p>Bei Studienteilnehmern, für die zu einem Auswertungszeitpunkt mehrere Datensätze vorliegen, wird der dem Auswertungszeitpunkt am nächsten liegende Datensatz für die Auswertung verwendet.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne mindestens einen Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für die Teilsequenz werden in den Analysen für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie eine Erhaltungstherapie bekommen, die Erhebungen bis zum ersten Tag der Erhaltungstherapie (Zyklus 7 Tag 1) berücksichtigt. Für Studienteilnehmer, die im Rahmen der Studie keine Erhaltungstherapie bekommen, werden die Erhebungen bis Studientag 308 berücksichtigt. Studientag 308 entspricht dem Tag in der Studie PERSEUS, an dem die Studienteilnehmer ihre Konsolidierungstherapie im Median beenden.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der ITT-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 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 Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>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.</p> <p>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-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 (57) für den EORTC QLQ-C30 nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3.1.2.6).</p> <p>Studienteilnehmer, die infolge einer Krankheitsprogression verstorben sind, werden abweichend vom SAP nicht als Studienteilnehmer mit einem Ereignis für Verschlechterung gewertet.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung berichtet.</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
<p>Abkürzungen: 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; ITT: Intention To Treat; HR: Hazard Ratio;</p>	

Studie	Operationalisierung
	OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; ISS: International Staging System; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 4-96: 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
PERSEUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* für die Studie PERSEUS 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 PERSEUS für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-97 dargestellt. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 in der ITT-Population nicht berücksichtigt. Diese Werte sind ebenfalls für die Studie PERSEUS für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-97 dargestellt.

Tabelle 4-97: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)				Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	355		354		355		354	
					Studienteilnehmer mit einem Baseline- und mindestens einem Verlaufswert			
					331 (93,2%)		322 (91,0%)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	355	337 (94,9%)	354	332 (93,8%)	355	337 (94,9%)	354	332 (93,8%)
Zyklus 3 Tag 1	344	331 (96,2%)	338	327 (96,7%)	354	331 (93,5%)	350	327 (93,4%)
Prä-ASZT	336	305 (90,8%)	320	299 (93,4%)	352	305 (86,6%)	348	299 (85,9%)
Zyklus 5 Tag 1	321	301 (93,8%)	305	287 (94,1%)	349	301 (86,2%)	341	287 (84,2%)
Zyklus 7 Tag 1	322	293 (91,0%)	301	274 (91,0%)	348	293 (84,2%)	338	274 (81,1%)
Zyklus 10 Tag 1	316	284 (89,9%)	290	274 (94,5%)	346	284 (82,1%)	334	274 (82,0%)
Zyklus 13 Tag 1	314	283 (90,1%)	275	254 (92,4%)	345	283 (82,0%)	332	254 (76,5%)
Zyklus 16 Tag 1	313	278 (88,8%)	266	237 (89,1%)	342	278 (81,3%)	332	237 (71,4%)

PERSEUS								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VRd		VRd		D-VRd		VRd	
Zyklus 19 Tag 1	309	287 (92,9%)	254	219 (86,2%)	342	287 (83,9%)	329	219 (66,6%)
Zyklus 22 Tag 1	304	270 (88,8%)	245	205 (83,7%)	342	270 (78,9%)	328	205 (62,5%)
Zyklus 25 Tag 1	299	267 (89,3%)	234	196 (83,8%)	339	267 (78,8%)	326	196 (60,1%)
Zyklus 28 Tag 1	295	248 (84,1%)	221	191 (86,4%)	338	248 (73,4%)	322	191 (59,3%)
Zyklus 31 Tag 1	284	230 (81,0%)	207	174 (84,1%)	337	230 (68,2%)	320	174 (54,4%)
Zyklus 34 Tag 1	279	229 (82,1%)	196	152 (77,6%)	335	229 (68,4%)	316	152 (48,1%)
Zyklus 37 Tag 1	271	218 (80,4%)	183	146 (79,8%)	330	218 (66,1%)	312	146 (46,8%)
Zyklus 40 Tag 1	254	197 (77,6%)	164	124 (75,6%)	327	197 (60,2%)	311	124 (39,9%)
Zyklus 43 Tag 1	218	142 (65,1%)	129	89 (69,0%)	326	142 (43,6%)	311	89 (28,6%)
Zyklus 46 Tag 1	140	97 (69,3%)	80	59 (73,8%)	322	97 (30,1%)	311	59 (19,0%)
Zyklus 49 Tag 1	43	23 (53,5%)	32	24 (75,0%)	321	23 (7,2%)	311	24 (7,7%)
Zyklus 52 Tag 1	11	9 (81,8%)	6	6 (100,0%)	321	9 (2,8%)	310	6 (1,9%)
Zyklus 55 Tag 1	2	2 (100,0%)	1	0 (0,0%)	321	2 (0,6%)	310	0 (0,0%)
Ende der Behandlung	76	50 (65,8%)	172	110 (64,0%)	355	50 (14,1%)	354	110 (31,1%)
<p>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.</p> <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.</p> <p>Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Ereignisse; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TPROMY01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).</p>								

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline (Zyklus 1 Tag 1) in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 Tag 1 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote ebenfalls bis zum Zyklus 40 Tag 1 oberhalb von 70%, ab Zyklus 43 liegt die Rücklaufquote mal unterhalb, mal oberhalb von 70%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 331 Studienteilnehmer (93,2%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 322 Studienteilnehmer (91,0%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-MY20 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,55 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,82 Monate, VRd: 9,66 Monate).

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* ist in der Studie PERSEUS 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.

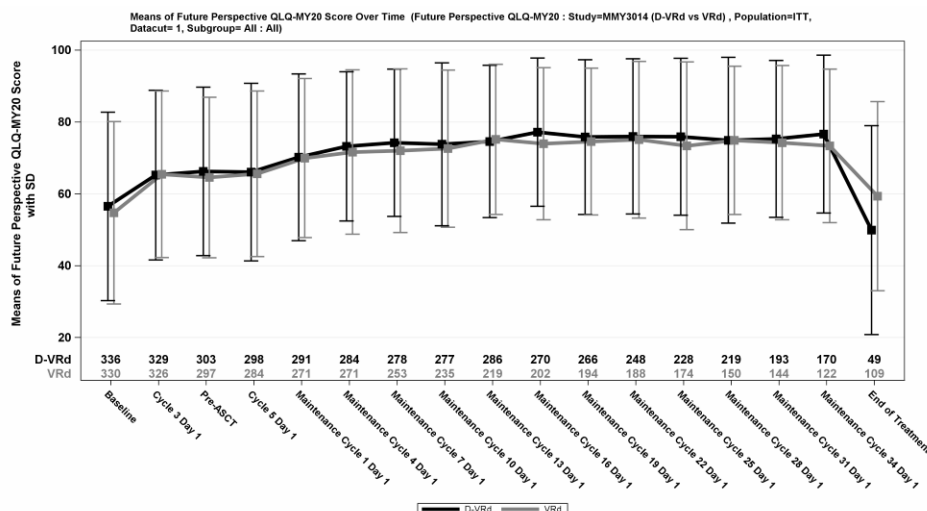
EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verlaufswerte

In der Tabelle 4-98 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-98: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	336	56,52	26,227	330	54,73	25,368
Zyklus 3 Tag 1	329	65,21	23,629	326	65,44	23,160
Prä-ASZT	303	66,25	23,429	297	64,53	22,335
Zyklus 5 Tag 1	298	66,03	24,720	284	65,59	23,028
Zyklus 7 Tag 1	291	70,18	23,224	271	69,95	22,123
Zyklus 10 Tag 1	284	73,20	20,790	271	71,63	22,886
Zyklus 13 Tag 1	278	74,22	20,517	253	72,00	22,787
Zyklus 16 Tag 1	277	73,79	22,685	235	72,60	21,866
Zyklus 19 Tag 1	286	74,57	21,220	219	75,14	20,905
Zyklus 22 Tag 1	270	77,16	20,639	202	73,93	21,171
Zyklus 25 Tag 1	266	75,79	21,528	194	74,57	20,420
Zyklus 28 Tag 1	248	75,99	21,572	188	75,06	21,814
Zyklus 31 Tag 1	228	75,88	21,831	174	73,37	23,314
Zyklus 34 Tag 1	219	74,91	23,093	150	74,89	20,654
Zyklus 37 Tag 1	193	75,30	21,834	144	74,23	21,457
Zyklus 40 Tag 1	170	76,60	21,959	122	73,32	21,364
Ende der Behandlung	49	49,89	29,056	109	59,33	26,329
Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation.						
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).						

In der Abbildung 4-90 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-90: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Tabelle 4-99 sind die erhaltenen Werte für das Instrument *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* im Studienverlauf angegeben.

Tabelle 4-99: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

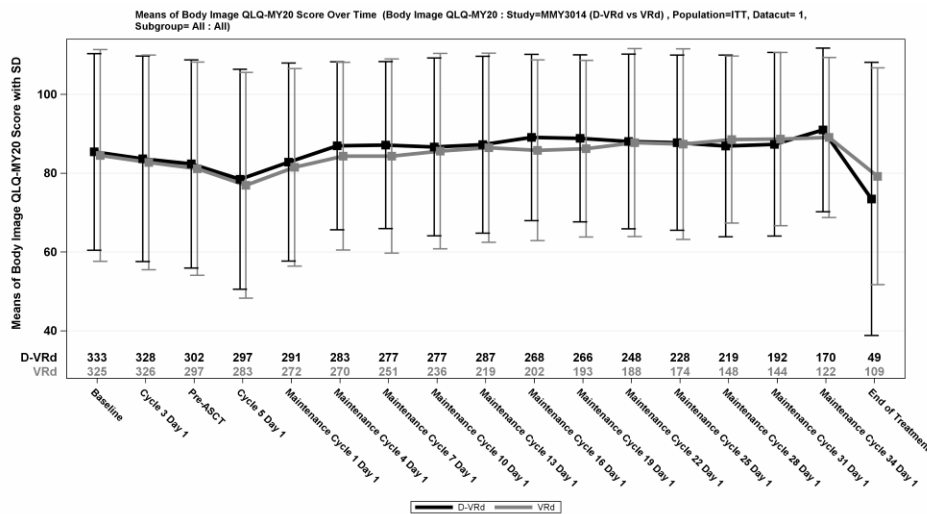
PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	333	85,39	24,949	325	84,51	26,890
Zyklus 3 Tag 1	328	83,64	26,067	326	82,72	27,262
Prä-ASZT	302	82,34	26,430	297	81,15	27,053
Zyklus 5 Tag 1	297	78,45	27,934	283	76,91	28,645
Zyklus 7 Tag 1	291	82,82	25,119	272	81,50	25,060
Zyklus 10 Tag 1	283	86,93	21,329	270	84,32	23,811
Zyklus 13 Tag 1	277	87,12	21,203	251	84,33	24,633
Zyklus 16 Tag 1	277	86,64	22,569	236	85,59	24,784
Zyklus 19 Tag 1	287	87,22	22,459	219	86,45	23,981
Zyklus 22 Tag 1	268	89,06	21,112	202	85,81	22,963
Zyklus 25 Tag 1	266	88,85	21,203	193	86,18	22,417
Zyklus 28 Tag 1	248	88,04	22,150	188	87,77	23,843
Zyklus 31 Tag 1	228	87,72	22,240	174	87,36	24,171
Zyklus 34 Tag 1	219	86,91	23,049	148	88,51	21,194

PERSEUS						
<i>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</i>	D-VRd			VRd		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 37 Tag 1	192	87,33	23,290	144	88,66	22,006
Zyklus 40 Tag 1	170	90,98	20,760	122	89,07	20,302
Ende der Behandlung	49	73,47	34,681	109	79,21	27,513

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

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

In der Abbildung 4-91 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* grafisch dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).

Abbildung 4-91: Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Körperbild* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1.3.2.1 EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Responderanalysen**Gesamtsequenz**Tabelle 4-100: Ergebnisse für *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Gesamtsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-MY20 <i>Funktionsskalen</i> <i>Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	160/355 (45,1%)	NA [18,56; NA]	154/354 (43,5%)	40,25 [21,19; NA]	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6793	1,04 [0,88; 1,22] p=0,6786	1,50% [-5,80%; 8,90%] p=0,6785	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9484
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	193/355 (54,4%)	14,23 [10,61; 21,03]	177/354 (50,0%)	14,36 [9,27; 31,15]	1,19 [0,89; 1,60] p=0,2429	1,09 [0,94; 1,25] p=0,2446	4,40% [-3,00%; 11,70%] p=0,2440	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7940

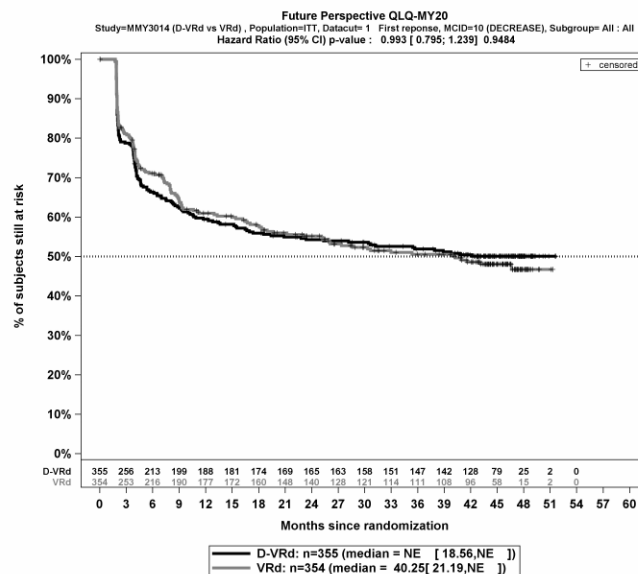
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EORTC QLQ-MY20 <i>Funktionsskalen</i> <i>Gesamtsequenz</i>	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
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 160 Ereignisse (45,1%) und im Kontrollarm 154 Ereignisse (43,5%). 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 40,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,80; 1,24]; p=0,9484).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 193 Ereignisse (54,4%) und im Kontrollarm 177 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,23 Monate im Behandlungsarm und 14,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,79; 1,20]; p=0,7940).

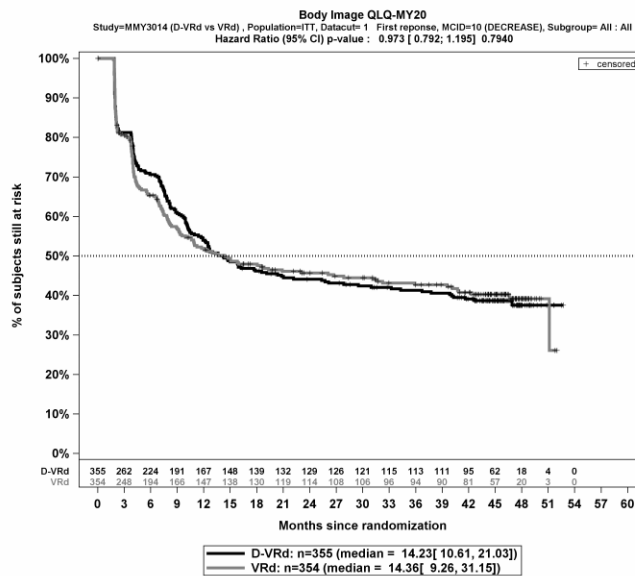
Die Abbildung 4-92 und Abbildung 4-93 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Körperbild – Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

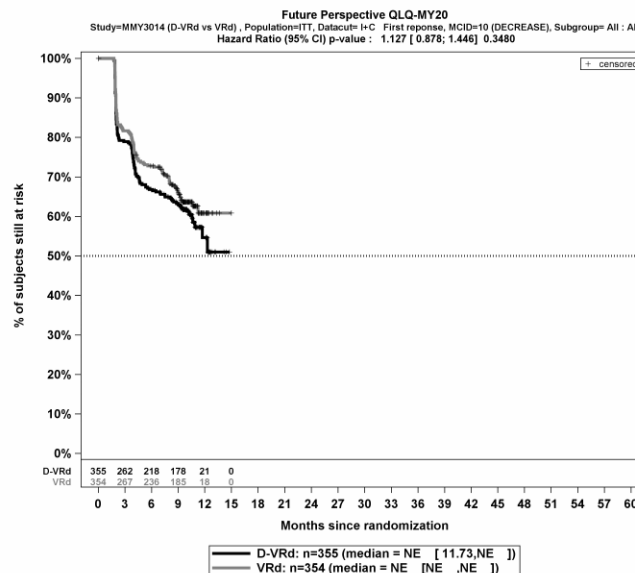
TeilsequenzTabelle 4-101: Ergebnisse für *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie PERSEUS

EORTC QLQ-MY20 <i>Funktionsskalen Teilsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	132/355 (37,2%)	NA [11,73; NA]	118/354 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2860	1,11 [0,91; 1,36] p=0,2866	3,80% [-3,20%; 10,90%] p=0,2853	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3480
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
PERSEUS	152/355 (42,8%)	11,70 [10,19; 12,45]	146/354 (41,2%)	10,97 [10,61; NA]	1,07 [0,79; 1,44] p=0,6699	1,04 [0,87; 1,23] p=0,6731	1,60% [-5,70%; 8,90%] p=0,6733	0,95 [0,75; 1,19] p=0,6433
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 132 Ereignisse (37,2%) und im Kontrollarm 118 Ereignisse (33,3%). 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=1,13 [0,88; 1,45]; p=0,3480).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* im Behandlungsarm 152 Ereignisse (42,8%) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (41,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,70 Monate im Behandlungsarm und 10,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,75; 1,19]; p=0,6433).

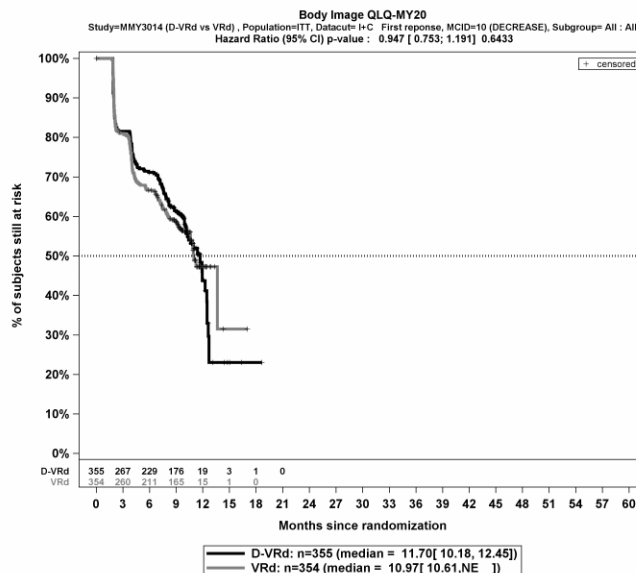
Die Abbildung 4-94 und Abbildung 4-95 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. 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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-96: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

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 4-102: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PERSEUS	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) dokumentiert. Diese sind definiert als <i>Unerwünschtes Ereignis</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> das nach Beginn der Studienbehandlung auftritt, einschließlich der für die Mobilisierung und/oder ASZT verwendeten Arzneimittel, 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. <p>Für die Studienteilnehmer, die aufgrund einer anhaltenden MRD-Negativität Daratumumab absetzen, werden Ereignisse, die nach der letzten Daratumumab- oder Lenalidomid-Dosis und vor dem Datum der Wiederaufnahme von Daratumumab auftreten, nicht als unter Behandlung auftretend betrachtet.</p> <p>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. Darüber hinaus wird das Follow-up-UE (gekoppelt an ein bestehendes unter Behandlung auftretendes UE) mit Datum und Uhrzeit des Beginns nach 30 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation, aber vor Beginn der nachfolgenden Therapie, ebenfalls als unter Behandlung auftretend eingestuft. 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).</p> <p>Die Codierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des elektronischen Erhebungsbogens (electronic Case Report Form, eCRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der bei Studiendurchführung aktuellen Version (hier: 26.0) nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Die unerwünschten Ereignisse werden in standardisierter medizinischer Terminologie erfasst und gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) in der aktuellen Version (hier: 5.0) eingestuft.</p> <p>Für die Zusammenfassung neu auftretender Ereignisse werden für den jeweiligen Studienteilnehmer alle Berichterstattungen zu denselben PT durch das Anfangs- und Enddatum verknüpft. Wenn auf ein Ereignis ein weiteres Ereignis desselben PT folgt, dessen Anfangsdatum (oder Datum/Uhrzeit) gleich oder 1 Tag (oder 1 Minute, falls zutreffend) nach dem Enddatum (oder Datum/Uhrzeit) der vorhergehenden Berichterstattung liegt und die Merkmale des unerwünschten Ereignisses (z. B. Toxizitätsgrad, Schweregrad, ergriffene Maßnahmen) zwischen diesen beiden unterschiedlich sind, werden diese beiden Berichterstattungen miteinander verknüpft und als 1 Ereignis gezählt. Ein Grad 5-Ereignis wird mit einem vorherigen Ereignis desselben PT verknüpft, wenn das Anfangsdatum der</p>

Berichterstattung des Grad 5-Ereignisses identisch ist oder einen Tag nach dem Enddatum der vorherigen Berichterstattung liegt.

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
- *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

Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 26.0 übersetzt.

Des Weiteren werden die folgenden präspezifizierten UE von besonderem Interesse differenziert nach den genannten Kategorien berichtet:

- 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 (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)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction, ISR) assoziiert mit Daratumumab (als Aggregation relevanter SOC) (nur für den D-VRd-Arm) (im CRF als bezogen auf Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason gekennzeichnet)
- PT-Aggregation Zytopenien
 - PT-Aggregation Neutropenie
 - PT-Aggregation Anämie
 - PT-Aggregation Thrombozytopenie
 - PT-Aggregation Lymphopenie
- SMQ Blutungen (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen)
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- PT-Aggregation COVID-19

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • PT Hepatitis B-Reaktivierung • SMQ Opportunistische Infektionen • PT-Aggregation Virusinfektion • 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) <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Alle gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (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.</p> <p>Für die Teilsequenz werden die Ereignisse berücksichtigt, die den Therapiephasen „Induktion“, „ASZT“ oder „Konsolidierung“ zugeordnet sind.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der Sicherheitspopulation.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>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 Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko).</p> <p>Dargestellt werden die Auswertungen für die Gesamtsequenz (Induktion-Konsolidierung-Erhaltung) und die Teilsequenz (Induktion-Konsolidierung).</p> <p><i>Datenschnitte</i></p> <p>Die Ergebnisse werden für 1 Datenschnitt dargestellt:</p> <p>1. Datenschnitt: 01.08.2023</p>
	<p>Abkürzungen: TEAE: unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); UE: Unerwünschte Ereignisse; eCRF: Elektronischer Erhebungsbogen (Case Report Form); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); NCI: National Cancer Institute; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ISR: Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reaction); SMQ: Standardised MedDRA Queries; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; ISS: International Staging System.</p>

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

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

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *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
PERSEUS						
Gesamtsequenz						
Gesamt UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Teilsequenz						
Gesamt UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von besonderem Interesse. a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt sowohl für den Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente als auch für den Abbruch aller Therapiekomponenten. Abkürzungen: ITT: Intention To Treat UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population

ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Sicherheitspopulation beträgt für die Studie PERSEUS für den D-VRd-Arm 1% ((355-351)/355), für den VCd-Arm 2% ((354-347)/354). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 *Gesamt UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende UE* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Sowohl für die Gesamtsequenz als auch für die Teilsequenz unterscheiden sich die Behandlungsdauern und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Behandlungsarmen kaum, sodass hierdurch keine Verzerrung zu erwarten ist.

Tabelle 4-104: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer des Follow-up – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer der Studienphase Endpunktkategorie	PERSEUS					
	Gesamtsequenz Induktion-Konsolidierung- Erhaltung			Teilsequenz Induktion-Konsolidierung		
	D-VRd Median [Monate]	VRd Median [Monate]	Gesamt Median [Monate]	D-VRd Median [Monate]	VRd Median [Monate]	Gesamt Median [Monate]
ITT-Population	N=355	N=354	N=709	N=355	N=354	N=709
Sicherheitspopulation	N=351	N=347	N=698	N=351	N=347	N=698
Behandlungsdauer ^a	45,73	42,19	45,14	9,33	9,20	9,23
Beobachtungsdauer ^a Verträglichkeit	46,69	43,14	46,09	10,28	10,15	10,19
a: zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 7, Tabelle TSIFU01 (63), Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65).						

Eine potenziell informative Zensierung kann für *Gesamt UE* als unwahrscheinlich angesehen werden, da sowohl im D-VRd-Arm als auch im VRd-Arm zum 1. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer ein Ereignis *Gesamt UE* erfahren haben (Gesamtsequenz und Teilsequenz: D-VRd-Arm: 99,4%, VRd-Arm: 99,1%,) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. Zudem ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von *Gesamt UE* mit 0,26 Monaten in beiden Armen (Gesamtsequenz und Teilsequenz) weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer für die Endpunktkategorie Verträglichkeit, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Gesamt UE* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-VRd-Arm 92,0% und im VRd-Arm 85,9% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich nur noch ca. 10% der Studienteilnehmer im D-VRd-Arm und ca. 15% der Studienteilnehmer im VRd-Arm in Bezug auf den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Zudem ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit 1,02 Monaten (D-VRd-Arm, Gesamtsequenz und Teilsequenz) bzw. 4,67 Monaten (VRd-Arm, Gesamtsequenz und Teilsequenz) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende UE treten in beiden Armen zum 1. Datenschnitt seltener auf (Gesamtsequenz: D-VRd-Arm: 57,0%, VRd-Arm: 49,3%, Teilsequenz: D-VRd-Arm: 37,0%, VRd-Arm: 36,3%). Für die Gesamtsequenz liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender UE* für den D-VRd-Arm bei 26,81 Monaten, für den VRD-Arm bei 40,51 Monaten unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* für die Gesamtsequenz unwahrscheinlich angesehen werden kann. Für die Teilsequenz ist die Zeit bis zum Auftreten *Schwerwiegender UE* nicht erreicht. Damit kann eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen* stellen Therapieabbrüche aus anderen Gründen als *UE konkurrierende Ereignisse* dar. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als *UE* führt dazu, dass *UE, die zum Abbruch geführt hätten*, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Die Anzahl der *UE, die das betrifft*, ist nicht bekannt.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die *Gesamtsequenz* der Studie PERSEUS für die Endpunkte *Gesamt UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) und *Schwerwiegende UE* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit. Für die *Teilsequenz* der Studie PERSEUS ergibt sich für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3) 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 1. Datenschnitt der Studie PERSEUS dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1). Daraufgehend 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).

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

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCT**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-105: Ergebnisse für UE – Gesamtraten – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	349/351 (99,4%)	0,26 [0,23; 0,26]	344/347 (99,1%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,51 [0,25; 9,12] p=0,6522	1,00 [0,99; 1,02] p=0,6507	0,30% [-1,00%; 1,50%] p=0,6512	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0602
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	323/351 (92,0%)	1,02 [0,72; 1,51]	298/347 (85,9%)	4,67 [3,25; 5,42]	1,90 [1,16; 3,11] p=0,0096	1,07 [1,02; 1,13] p=0,0099	6,10% [1,50%; 10,80%] p=0,0092	1,36 [1,16; 1,59] p=0,0002
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	200/351 (57,0%)	26,81 [19,15; 36,63]	171/347 (49,3%)	40,51 [25,36; NA]	1,36 [1,01; 1,84] p=0,0423	1,16 [1,00; 1,33] p=0,0428	7,60% [0,30%; 15,00%] p=0,0412	1,14 [0,93; 1,40] p=0,2172
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	116/351 (33,0%)	NA [NA; NA]	104/347 (30,0%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,83; 1,59] p=0,3920	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3908	3,00% [-3,90%; 9,90%] p=0,3901	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8340

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

Unerwünschte Ereignisse Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	31/351 (8,8%)	NA [NA; NA]	74/347 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,22; 0,55] p<0,0001	0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001	-12,50% [-17,70%; -7,30%] p<0,0001	0,34 [0,22; 0,51] p<0,0001

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 21 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 349 Ereignisse (99,4%) und im Kontrollarm 344 Ereignisse (99,1%). 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 0,26 Monate im Behandlungsarm und 0,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,99; 1,35]; p=0,0602).

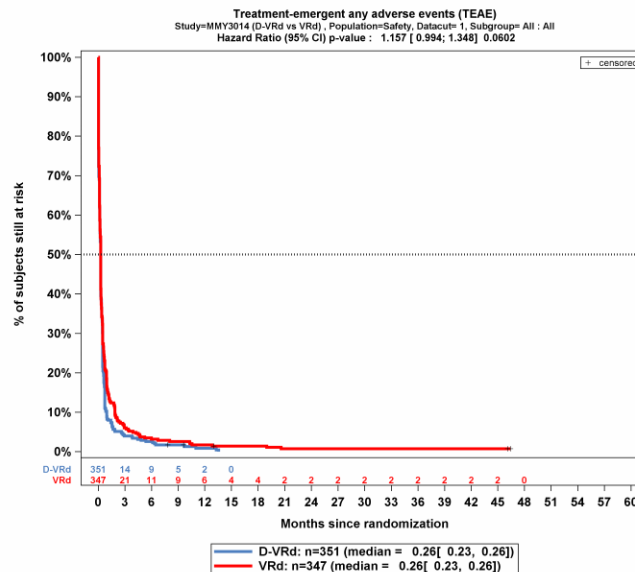
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 323 Ereignisse (92,0%) und im Kontrollarm 298 Ereignisse (85,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,90 [1,16; 3,11]; p=0,0096), das Relative Risiko (RR=1,07 [1,02; 1,13]; p=0,0099) und die Risikodifferenz (RD=6,10% [1,50%; 10,80%]; p=0,0092) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 4,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,36 [1,16; 1,59]; p=0,0002).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 200 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm 171 Ereignisse (49,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,36 [1,01; 1,84]; p=0,0423), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,00; 1,33]; p=0,0428) und die Risikodifferenz (RD=7,60% [0,30%; 15,00%]; p=0,0412) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 26,81 Monate im Behandlungsarm und 40,51 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,93; 1,40]; p=0,2172).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 116 Ereignisse (33,0%) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (30,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,79; 1,34]; p=0,8340).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 31 Ereignisse (8,8%) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (21,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,35 [0,22; 0,55]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=0,41 [0,28; 0,61]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=-12,50% [-17,70%; -7,30%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,34 [0,22; 0,51]; p<0,0001).

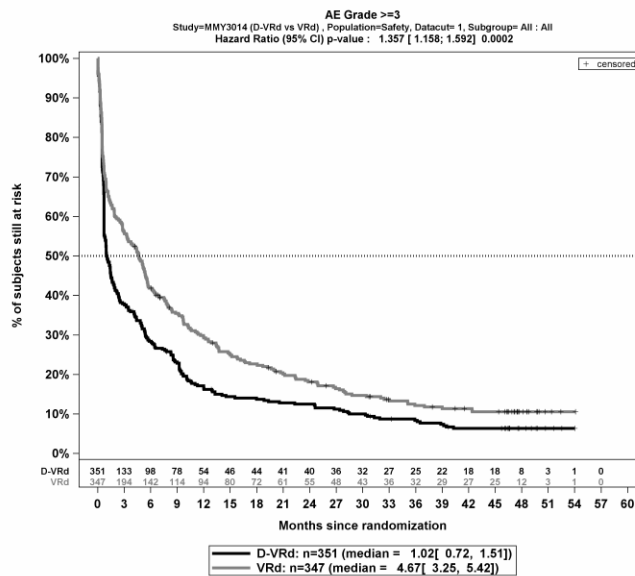
Die Abbildung 4-97 bis Abbildung 4-101 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

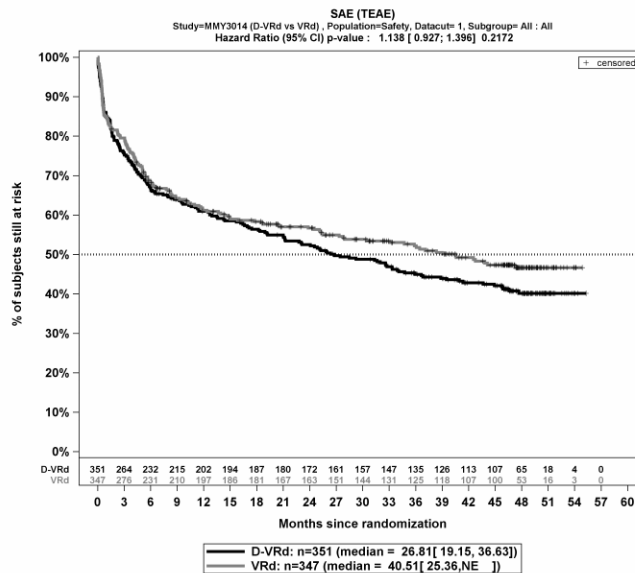
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



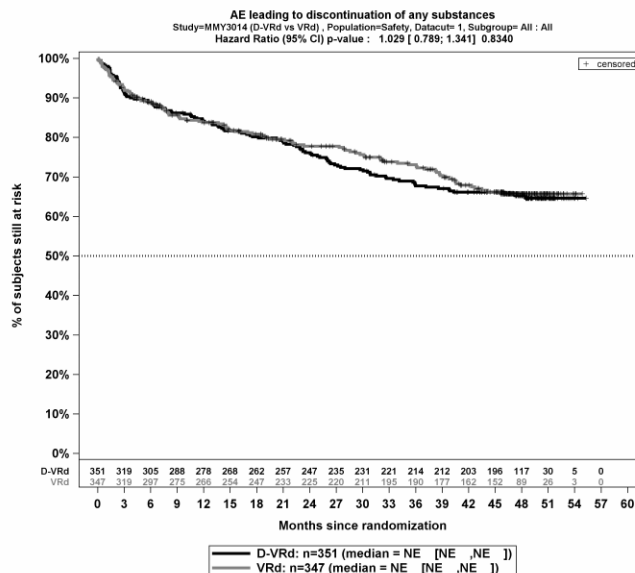
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

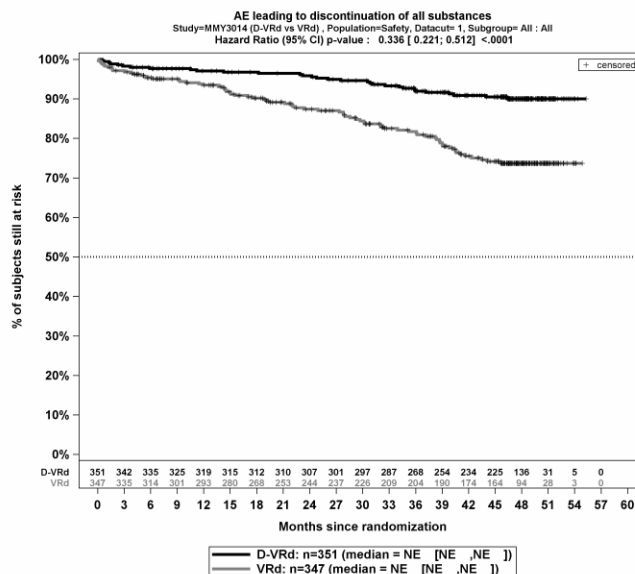
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

TeilsequenzTabelle 4-106: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Teilsequenz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	346/351 (98,6%)	0,26 [0,23; 0,26]	339/347 (97,7%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,62 [0,53; 5,01] p=0,3946	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3950	0,90% [-1,10%; 2,90%] p=0,3943	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0555
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	282/351 (80,3%)	1,02 [0,72; 1,51]	235/347 (67,7%)	4,67 [3,25; 5,42]	1,95 [1,38; 2,77] p=0,0001	1,19 [1,08; 1,30] p=0,0002	12,60% [6,20%; 19,10%] p=0,0001	1,47 [1,23; 1,75] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	130/351 (37,0%)	NA [NA; NA]	126/347 (36,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8509	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8506	0,70% [-6,40%; 7,80%] p=0,8505	1,04 [0,81; 1,32] p=0,7793
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	51/351 (14,5%)	NA [NA; NA]	52/347 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8502	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8498	-0,5 [-5,8%; 4,7%] p=0,8498	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8183

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

Unerwünschte Ereignisse Teilsequenz	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)								
PERSEUS	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,17; 0,92] p=0,0270	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0326	-3,20% [-6,10%; -0,40%] p=0,0267	0,40 [0,17; 0,91] p=0,0294

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65)

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – Teilsequenz* im Behandlungsarm 346 Ereignisse (98,6%) und im Kontrollarm 339 Ereignisse (97,7%). 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 0,26 Monate im Behandlungsarm und 0,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [1,00; 1,35]; p=0,0555).

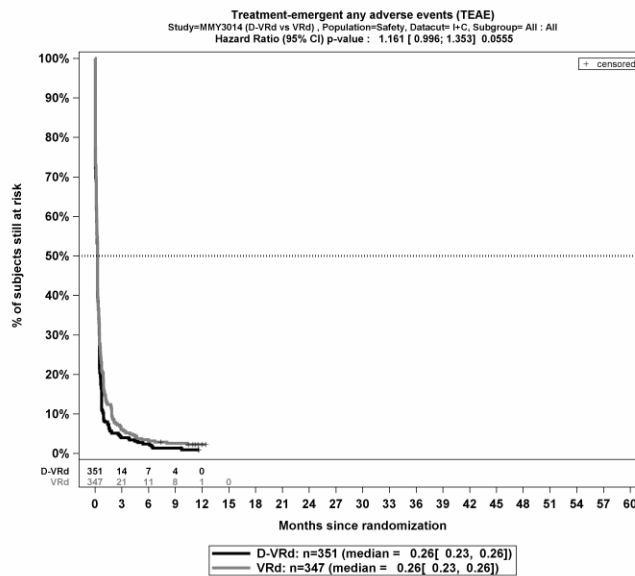
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* im Behandlungsarm 282 Ereignisse (80,3%) und im Kontrollarm 235 Ereignisse (67,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,95 [1,38; 2,77]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,08; 1,30]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=12,60% [6,20%; 19,10%]; p=0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,02 Monate im Behandlungsarm und 4,67 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,47 [1,23; 1,75]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – Teilsequenz* im Behandlungsarm 130 Ereignisse (37,0%) und im Kontrollarm 126 Ereignisse (36,3%). 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 [0,81; 1,32]; p=0,7793).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Teilsequenz* im Behandlungsarm 51 Ereignisse (14,5%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (15,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,65; 1,41]; p=0,8183).

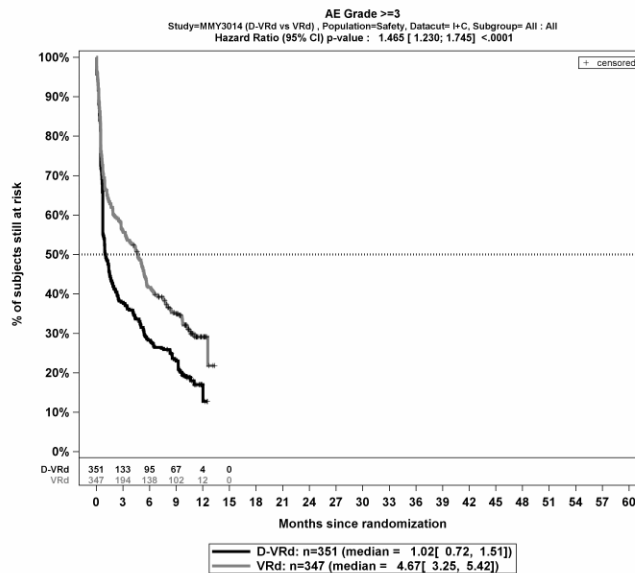
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (5,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,40 [0,17; 0,92]; p=0,0270), das Relative Risiko (RR=0,41 [0,18; 0,93]; p=0,0326) und die Risikodifferenz (RD=-3,20% [-6,10%; -0,40%]; p=0,0267) 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=0,40 [0,17; 0,91]; p=0,0294).

Die Abbildung 4-102 bis Abbildung 4-106 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



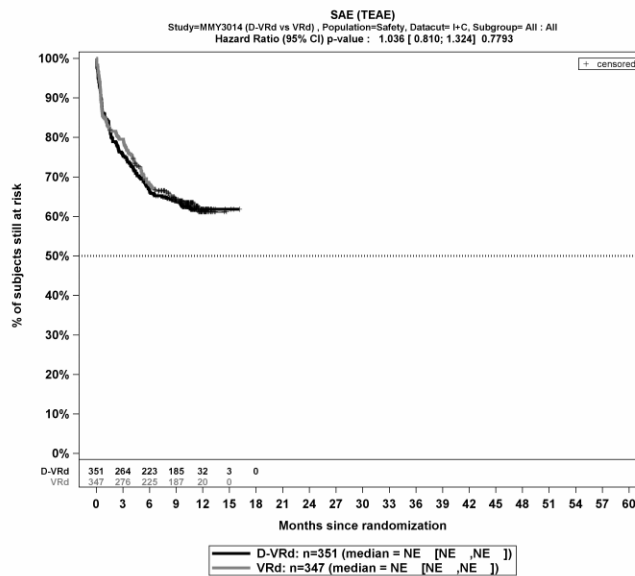
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



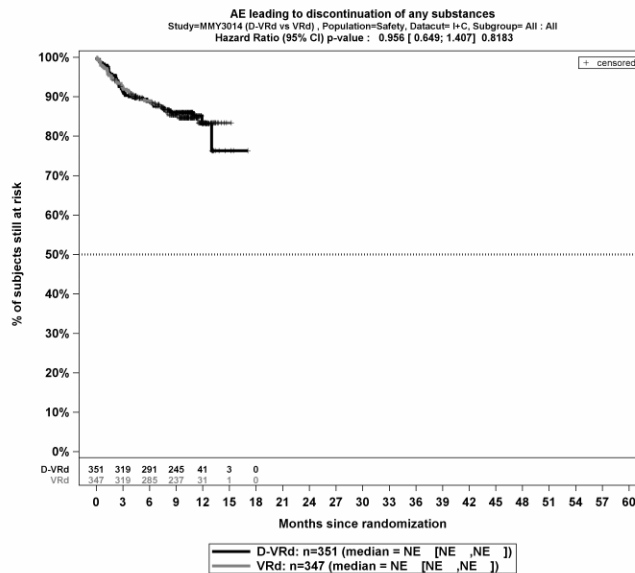
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



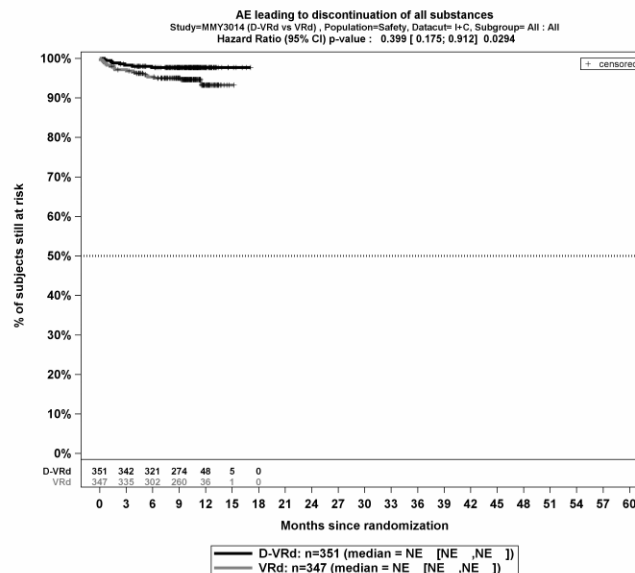
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

In diesem Abschnitt erfolgt eine detaillierte tabellarische Darstellung der Hauptkategorien der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA.

Gesamt UE

Für den Endpunkt *Gesamt UE* wurden die primären SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle primären SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert <0,05).

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

Gesamtsequenz

Tabelle 4-107: Ergebnisse für *Gesamt UE – Gesamtsequenz*, 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 <i>Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	305/351 (86,9%)	5,29 [3,48; 6,77]	266/347 (76,7%)	6,77 [4,86; 11,04]	2,02 [1,36; 3,00] p=0,0005	1,13 [1,06; 1,22] p=0,0005	10,30% [4,60%; 16,00%] p=0,0004	1,22 [1,04; 1,44] p=0,0173
COVID-19	123/351 (35,0%)	NA [NA; NA]	83/347 (23,9%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,24; 2,40] p=0,0013	1,46 [1,16; 1,85] p=0,0015	11,10% [4,40%; 17,80%] p=0,0011	1,18 [0,89; 1,56] p=0,2424
Infektion der oberen Atemwege	111/351 (31,6%)	NA [NA; NA]	87/347 (25,1%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,99; 1,92] p=0,0564	1,26 [0,99; 1,60] p=0,0578	6,50% [-0,20%; 13,20%] p=0,0559	1,10 [0,83; 1,46] p=0,4973
Bronchitis	68/351 (19,4%)	NA [NA; NA]	39/347 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,24; 2,90] p=0,0028	1,73 [1,20; 2,49] p=0,0034	8,20% [2,80%; 13,50%] p=0,0026	1,54 [1,04; 2,29] p=0,0309
Pneumonie	64/351 (18,2%)	NA [NA; NA]	38/347 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,18; 2,80] p=0,0065	1,67 [1,15; 2,42] p=0,0073	7,30% [2,10%; 12,50%] p=0,0061	1,55 [1,04; 2,32] p=0,0322
Nasopharyngitis	58/351 (16,5%)	NA [NA; NA]	39/347 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,57 [1,01; 2,43] p=0,0430	1,47 [1,01; 2,15] p=0,0444	5,30% [0,20%; 10,40%] p=0,0417	1,35 [0,90; 2,04] p=0,1438

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Harnwegsinfektion	34/351 (9,7%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3632	1,25 [0,77; 2,02] p=0,3627	1,90% [-2,20%; 6,10%] p=0,3613	1,17 [0,70; 1,94] p=0,5505
Infektion der unteren Atemwege	25/351 (7,1%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,79; 2,84] p=0,2089	1,46 [0,80; 2,66] p=0,2131	2,30% [-1,30%; 5,80%] p=0,2083	1,29 [0,70; 2,40] p=0,4132
Gastroenteritis	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,85; 3,45] p=0,1290	1,67 [0,85; 3,29] p=0,1344	2,50% [-0,70%; 5,80%] p=0,1277	1,37 [0,69; 2,73] p=0,3710
Grippe	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,49; 1,67] p=0,7450	0,91 [0,51; 1,61] p=0,7452	-0,60% [-4,20%; 3,00%] p=0,7451	0,75 [0,41; 1,36] p=0,3441
Herpes zoster	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,40; 1,44] p=0,4033	0,78 [0,43; 1,41] p=0,4043	-1,50% [-5,00%; 2,00%] p=0,4023	0,67 [0,36; 1,24] p=0,1997
Rhinitis	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,85; 4,76] p=0,1062	1,97 [0,85; 4,55] p=0,1135	2,20% [-0,50%; 4,90%] p=0,1042	1,80 [0,77; 4,22] p=0,1739
Sinusitis	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,54; 2,36] p=0,7412	1,13 [0,56; 2,27] p=0,7410	0,50% [-2,50%; 3,50%] p=0,7405	0,96 [0,47; 1,98] p=0,9161
COVID-19- Lungenentzündung	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,82; 5,87] p=0,1084	2,15 [0,82; 5,62] p=0,1173	2,00% [-0,40%; 4,40%] p=0,1059	1,92 [0,73; 5,06] p=0,1883

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Konjunktivitis	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,66; 4,38] p=0,2615	1,69 [0,67; 4,28] p=0,2697	1,40% [-1,00%; 3,80%] p=0,2611	1,50 [0,59; 3,82] p=0,3958
Respiratorische Synzytial-Virus- Infektion	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,76; 6,44] p=0,1367	2,17 [0,76; 6,14] p=0,1461	1,70% [-0,50%; 3,90%] p=0,1345	1,73 [0,60; 5,01] p=0,3090
Zahninfektion	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,42; 2,32] p=0,9755	0,99 [0,43; 2,24] p=0,9754	0,00% [-2,60%; 2,50%] p=0,9754	0,89 [0,39; 2,06] p=0,7868
Orale Candidose	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,60; 4,70] p=0,3163	1,66 [0,61; 4,47] p=0,3200	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3144	1,68 [0,61; 4,63] p=0,3151
Zystitis	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,68; 5,91] p=0,2002	1,98 [0,68; 5,74] p=0,2088	1,40% [-0,70%; 3,60%] p=0,1983	1,73 [0,59; 5,06] p=0,3197
Ohreninfektion	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,60; 4,65] p=0,3253	1,64 [0,61; 4,43] p=0,3302	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3243	1,30 [0,47; 3,59] p=0,6144
Sepsis	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,26; 1,61] p=0,3469	0,66 [0,27; 1,59] p=0,3496	-1,20% [-3,70%; 1,30%] p=0,3454	0,63 [0,26; 1,54] p=0,3093
Atemwegsinfektion	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,26; 1,81] p=0,4374	0,69 [0,26; 1,79] p=0,4406	-0,90% [-3,20%; 1,40%] p=0,4369	0,59 [0,22; 1,55] p=0,2808

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Virale Infektion der oberen Atemwege	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1654	0,53 [0,22; 1,32] p=0,1734	-1,80% [-4,30%; 0,70%] p=0,1672	0,48 [0,19; 1,20] p=0,1154
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	292/351 (83,2%)	1,41 [0,92; 1,87]	254/347 (73,2%)	9,10 [7,39; 10,28]	1,79 [1,25; 2,58] p=0,0014	1,14 [1,05; 1,23] p=0,0017	10,00% [3,80%; 16,10%] p=0,0014	1,46 [1,23; 1,73] p<0,0001
Neutropenie	243/351 (69,2%)	9,69 [8,31; 10,97]	204/347 (58,8%)	16,76 [14,42; 21,16]	1,57 [1,15; 2,14] p=0,0043	1,18 [1,05; 1,32] p=0,0047	10,40% [3,30%; 17,50%] p=0,0041	1,46 [1,21; 1,75] p<0,0001
Thrombozytopenie	170/351 (48,4%)	44,12 [20,37; NA]	119/347 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,32; 2,42] p=0,0001	1,41 [1,18; 1,70] p=0,0002	14,20% [6,90%; 21,40%] p=0,0001	1,52 [1,20; 1,93] p=0,0004
Anämie	78/351 (22,2%)	NA [NA; NA]	72/347 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6449	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6472	1,40% [-4,70%; 7,50%] p=0,6467	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9460
Febrile Neutropenie	34/351 (9,7%)	NA [NA; NA]	38/347 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,54; 1,43] p=0,5923	0,89 [0,57; 1,37] p=0,5912	-1,20% [-5,70%; 3,30%] p=0,5912	0,86 [0,54; 1,36] p=0,5094
Leukopenie	31/351 (8,8%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,20; 4,42] p=0,0098	2,19 [1,19; 4,04] p=0,0121	4,80% [1,20%; 8,40%] p=0,0093	2,16 [1,15; 4,06] p=0,0168
Lymphopenie	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,01; 5,02] p=0,0424	2,18 [1,01; 4,72] p=0,0478	3,10% [0,10%; 6,00%] p=0,0407	2,05 [0,93; 4,51] p=0,0738

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	287/351 (81,8%)	3,12 [1,87; 5,22]	268/347 (77,2%)	2,99 [2,00; 5,45]	1,32 [0,92; 1,91] p=0,1360	1,06 [0,98; 1,14] p=0,1368	4,60% [-1,40%; 10,60%] p=0,1358	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4724
Diarrhö	214/351 (61,0%)	27,66 [23,66; 33,18]	188/347 (54,2%)	29,44 [22,60; 33,68]	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0686	1,13 [0,99; 1,28] p=0,0702	6,80% [-0,50%; 14,20%] p=0,0685	1,04 [0,85; 1,27] p=0,6965
Obstipation	119/351 (33,9%)	NA [NA; NA]	118/347 (34,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9810	1,00 [0,81; 1,23] p=0,9810	-0,10% [-7,10%; 6,90%] p=0,9810	0,97 [0,75; 1,25] p=0,8273
Übelkeit	71/351 (20,2%)	NA [NA; NA]	58/347 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,86; 1,85] p=0,2409	1,21 [0,88; 1,65] p=0,2417	3,40% [-2,30%; 9,20%] p=0,2398	1,19 [0,84; 1,68] p=0,3272
Erbrechen	38/351 (10,8%)	NA [NA; NA]	28/347 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,83; 2,30] p=0,2126	1,34 [0,84; 2,14] p=0,2150	2,80% [-1,60%; 7,10%] p=0,2123	1,24 [0,76; 2,03] p=0,3833
Schmerzen Oberbauch	33/351 (9,4%)	NA [NA; NA]	22/347 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1355	1,48 [0,88; 2,49] p=0,1379	3,10% [-0,90%; 7,00%] p=0,1340	1,36 [0,79; 2,34] p=0,2636
Abdominalschmerz	31/351 (8,8%)	NA [NA; NA]	37/347 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,49; 1,34] p=0,4083	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4080	-1,90% [-6,20%; 2,50%] p=0,4075	0,75 [0,47; 1,21] p=0,2399
Stomatitis	30/351 (8,5%)	NA [NA; NA]	30/347 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,58; 1,67] p=0,9570	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9572	-0,10% [-4,30%; 4,10%] p=0,9573	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7852

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Dyspepsie	30/351 (8,5%)	NA [NA; NA]	24/347 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,72; 2,20] p=0,4205	1,24 [0,74; 2,07] p=0,4204	1,60% [-2,30%; 5,60%] p=0,4190	1,16 [0,68; 1,99] p=0,5846
Hämorrhoiden	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,85; 4,73] p=0,1066	1,96 [0,85; 4,50] p=0,1136	2,20% [-0,50%; 4,90%] p=0,1054	1,75 [0,75; 4,11] p=0,1986
Mundtrockenheit	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,43 [1,25; 15,68] p=0,0120	4,32 [1,23; 15,09] p=0,0221	2,80% [0,60%; 5,00%] p=0,0113	4,15 [1,18; 14,56] p=0,0264
Gastroösophageale Refluxerkrankung	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,48; 2,39] p=0,8728	1,06 [0,49; 2,29] p=0,8723	0,20% [-2,50%; 3,00%] p=0,8722	0,94 [0,43; 2,07] p=0,8842
Zahnschmerzen	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,51; 2,78] p=0,6898	1,18 [0,52; 2,70] p=0,6900	0,50% [-2,10%; 3,10%] p=0,6899	1,02 [0,44; 2,37] p=0,9571
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	265/351 (75,5%)	2,10 [1,41; 3,09]	255/347 (73,5%)	2,10 [1,61; 3,61]	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5491	1,03 [0,94; 1,12] p=0,5503	2,00% [-4,50%; 8,50%] p=0,5501	1,05 [0,88; 1,24] p=0,6034
Fieber	111/351 (31,6%)	NA [NA; NA]	109/347 (31,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,73; 1,38] p=0,9720	1,00 [0,81; 1,25] p=0,9720	0,10% [-6,80%; 7,00%] p=0,9720	0,92 [0,70; 1,19] p=0,5140
Asthenie	94/351 (26,8%)	NA [NA; NA]	89/347 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,75; 1,48] p=0,7457	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7450	1,10% [-5,40%; 7,60%] p=0,7449	1,00 [0,74; 1,33] p=0,9790

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Ermüdung	84/351 (23,9%)	NA [NA; NA]	92/347 (26,5%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4297	0,90 [0,70; 1,17] p=0,4315	-2,60% [-9,10%; 3,90%] p=0,4312	0,84 [0,63; 1,14] p=0,2615
Ödem peripher	72/351 (20,5%)	NA [NA; NA]	74/347 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7838	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7828	-0,80% [-6,80%; 5,20%] p=0,7829	0,92 [0,67; 1,28] p=0,6321
Grippeähnliche Erkrankung	39/351 (11,1%)	NA [NA; NA]	33/347 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4823	1,17 [0,76; 1,81] p=0,4823	1,60% [-2,90%; 6,10%] p=0,4810	1,03 [0,65; 1,64] p=0,9117
Erythem an der Injektionsstelle	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,27; 9,59] p=0,0100	3,38 [1,26; 9,07] p=0,0158	3,40% [0,80%; 6,00%] p=0,0093	3,42 [1,26; 9,27] p=0,0157
Unwohlsein	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,61; 3,20] p=0,4225	1,39 [0,62; 3,08] p=0,4239	1,10% [-1,60%; 3,80%] p=0,4210	1,23 [0,54; 2,79] p=0,6223
Schüttelfrost	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,24; 15,30] p=0,0126	4,27 [1,23; 14,91] p=0,0227	2,80% [0,60%; 5,00%] p=0,0119	4,10 [1,17; 14,39] p=0,0278
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,17; 1,02] p=0,0489	0,43 [0,18; 1,02] p=0,0559	-2,70% [-5,30%; 0,00%] p=0,0485	0,40 [0,17; 0,98] p=0,0461
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	262/351 (74,6%)	2,60 [2,14; 3,58]	253/347 (72,9%)	2,79 [2,14; 3,15]	1,09 [0,78; 1,54] p=0,6052	1,02 [0,94; 1,12] p=0,6044	1,70% [-4,80%; 8,20%] p=0,6042	1,02 [0,85; 1,21] p=0,8597

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Periphere sensorische Neuropathie	188/351 (53,6%)	10,61 [7,39; 38,97]	179/347 (51,6%)	9,96 [6,31; NA]	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6065	1,04 [0,90; 1,19] p=0,6058	1,90% [-5,40%; 9,30%] p=0,6056	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8609
Parästhesie	46/351 (13,1%)	NA [NA; NA]	42/347 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,70; 1,73] p=0,6792	1,09 [0,74; 1,60] p=0,6783	1,00% [-3,90%; 5,90%] p=0,6780	1,04 [0,69; 1,59] p=0,8400
Neuralgie	35/351 (10,0%)	NA [NA; NA]	30/347 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,70; 1,94] p=0,5610	1,15 [0,72; 1,83] p=0,5617	1,30% [-3,00%; 5,60%] p=0,5610	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6299
Kopfschmerz	31/351 (8,8%)	NA [NA; NA]	37/347 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,49; 1,34] p=0,4132	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4130	-1,80% [-6,20%; 2,60%] p=0,4116	0,76 [0,47; 1,22] p=0,2515
Tremor	27/351 (7,7%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,82; 2,82] p=0,1767	1,49 [0,83; 2,65] p=0,1797	2,50% [-1,10%; 6,20%] p=0,1750	1,47 [0,81; 2,67] p=0,2048
Schwindelgefühl	27/351 (7,7%)	NA [NA; NA]	34/347 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,45; 1,31] p=0,3316	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3320	-2,10% [-6,20%; 2,10%] p=0,3306	0,75 [0,45; 1,25] p=0,2738
Geschmacksstörung	24/351 (6,8%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,80; 2,94] p=0,2000	1,49 [0,81; 2,75] p=0,2026	2,30% [-1,20%; 5,70%] p=0,1978	1,46 [0,77; 2,74] p=0,2434
Periphere motorische Neuropathie	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,72 [1,05; 7,08] p=0,0337	2,63 [1,04; 6,63] p=0,0411	2,80% [0,20%; 5,40%] p=0,0318	2,52 [0,98; 6,44] p=0,0538

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Periphere sensomotorische Neuropathie	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,05; 7,10] p=0,0320	2,65 [1,05; 6,67] p=0,0390	2,80% [0,30%; 5,40%] p=0,0304	2,59 [1,01; 6,62] p=0,0471
Synkope	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,61; 3,73] p=0,3758	1,49 [0,61; 3,61] p=0,3782	1,10% [-1,30%; 3,60%] p=0,3733	1,32 [0,54; 3,25] p=0,5396
Präsynkope	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,61; 4,72] p=0,3121	1,67 [0,61; 4,53] p=0,3163	1,10% [-1,10%; 3,40%] p=0,3098	1,65 [0,60; 4,54] p=0,3321
Periphere Neuropathie	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,15; 1,29] p=0,1235	0,45 [0,16; 1,29] p=0,1366	-1,70% [-4,00%; 0,50%] p=0,1253	0,43 [0,15; 1,25] p=0,1232
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	215/351 (61,3%)	17,41 [13,40; 23,13]	197/347 (56,8%)	18,00 [13,14; 29,57]	1,20 [0,89; 1,62] p=0,2363	1,08 [0,95; 1,22] p=0,2361	4,40% [-2,90%; 11,70%] p=0,2353	1,04 [0,85; 1,26] p=0,7028
Rückenschmerzen	80/351 (22,8%)	NA [NA; NA]	66/347 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,87; 1,81] p=0,2267	1,20 [0,89; 1,60] p=0,2278	3,70% [-2,30%; 9,70%] p=0,2259	1,11 [0,80; 1,53] p=0,5453
Muskelspasmen	67/351 (19,1%)	NA [NA; NA]	56/347 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,83; 1,84] p=0,2927	1,19 [0,86; 1,63] p=0,2922	3,00% [-2,60%; 8,60%] p=0,2905	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4592
Arthralgie	62/351 (17,7%)	NA [NA; NA]	69/347 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4497	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4485	-2,20% [-8,00%; 3,50%] p=0,4482	0,79 [0,56; 1,12] p=0,1846

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Schmerz in einer Extremität	40/351 (11,4%)	NA [NA; NA]	38/347 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,66; 1,68] p=0,8427	1,04 [0,69; 1,59] p=0,8425	0,50% [-4,20%; 5,20%] p=0,8425	0,98 [0,63; 1,52] p=0,9163
Knochenschmerzen	29/351 (8,3%)	NA [NA; NA]	29/347 (8,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9664	0,99 [0,60; 1,62] p=0,9665	-0,10% [-4,20%; 4,00%] p=0,9666	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6424
Myalgie	29/351 (8,3%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,82; 2,67] p=0,1943	1,44 [0,83; 2,49] p=0,1963	2,50% [-1,30%; 6,30%] p=0,1923	1,30 [0,74; 2,31] p=0,3632
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,71; 2,66] p=0,3485	1,34 [0,72; 2,51] p=0,3508	1,60% [-1,80%; 5,00%] p=0,3489	1,30 [0,68; 2,48] p=0,4245
Nackenschmerzen	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,82; 5,82] p=0,1107	2,14 [0,82; 5,58] p=0,1200	2,00% [-0,40%; 4,40%] p=0,1087	1,92 [0,73; 5,08] p=0,1868
Wirbelsäulenschmerz	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,36; 1,87] p=0,6457	0,83 [0,38; 1,83] p=0,6455	-0,60% [-3,30%; 2,10%] p=0,6451	0,79 [0,35; 1,76] p=0,5603
Muskuläre Schwäche	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,34; 1,72] p=0,5234	0,78 [0,36; 1,68] p=0,5232	-0,90% [-3,60%; 1,80%] p=0,5222	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4316
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,60; 4,07] p=0,3612	1,54 [0,61; 3,91] p=0,3651	1,10% [-1,30%; 3,40%] p=0,3608	1,40 [0,54; 3,61] p=0,4930

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Tendonitis	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,26; 1,81] p=0,4410	0,69 [0,27; 1,79] p=0,4447	-0,90% [-3,20%; 1,40%] p=0,4438	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2566
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	189/351 (53,8%)	18,27 [13,37; 41,66]	179/347 (51,6%)	14,36 [11,30; NA]	1,09 [0,81; 1,48] p=0,5486	1,04 [0,91; 1,20] p=0,5494	2,30% [-5,10%; 9,70%] p=0,5493	0,95 [0,77; 1,16] p=0,6005
Ausschlag	82/351 (23,4%)	NA [NA; NA]	94/347 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2552	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2563	-3,70% [-10,20%; 2,70%] p=0,2556	0,79 [0,59; 1,06] p=0,1210
Erythem	27/351 (7,7%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,82; 2,82] p=0,1795	1,48 [0,83; 2,64] p=0,1823	2,50% [-1,10%; 6,10%] p=0,1778	1,44 [0,79; 2,61] p=0,2360
Pruritus	26/351 (7,4%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,87; 3,15] p=0,1202	1,61 [0,88; 2,95] p=0,1241	2,80% [-0,70%; 6,30%] p=0,1185	1,49 [0,80; 2,79] p=0,2083
Ausschlag makulo- papulös	26/351 (7,4%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,54; 1,66] p=0,8515	0,95 [0,57; 1,60] p=0,8515	-0,40% [-4,30%; 3,60%] p=0,8515	0,91 [0,53; 1,57] p=0,7433
Trockene Haut	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,81; 3,33] p=0,1695	1,60 [0,81; 3,14] p=0,1740	2,20% [-0,90%; 5,40%] p=0,1683	1,46 [0,73; 2,91] p=0,2877
Hyperhidrose	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,09 [0,98; 9,72] p=0,0422	2,99 [0,98; 9,12] p=0,0538	2,30% [0,10%; 4,50%] p=0,0415	2,82 [0,91; 8,76] p=0,0728

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	171/351 (48,7%)	42,15 [34,79; NA]	132/347 (38,0%)	NA [45,47; NA]	1,55 [1,15; 2,09] p=0,0045	1,28 [1,08; 1,52] p=0,0048	10,70% [3,40%; 18,00%] p=0,0042	1,24 [0,99; 1,56] p=0,0650
Husten	85/351 (24,2%)	NA [NA; NA]	51/347 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,26; 2,72] p=0,0015	1,65 [1,20; 2,26] p=0,0019	9,50% [3,70%; 15,40%] p=0,0014	1,52 [1,07; 2,16] p=0,0182
Dyspnoe	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	24/347 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,93; 2,71] p=0,0908	1,52 [0,93; 2,50] p=0,0934	3,60% [-0,60%; 7,80%] p=0,0891	1,42 [0,85; 2,38] p=0,1826
Schmerzen im Oropharynx	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	21/347 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,34; 1,35] p=0,2729	0,70 [0,37; 1,33] p=0,2744	-1,80% [-5,10%; 1,40%] p=0,2717	0,63 [0,32; 1,22] p=0,1725
Rhinorrhoe	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,92; 7,41] p=0,0624	2,56 [0,92; 7,14] p=0,0730	2,20% [-0,10%; 4,60%] p=0,0602	2,17 [0,77; 6,11] p=0,1438
Lungenembolie	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,61; 3,73] p=0,3773	1,49 [0,61; 3,60] p=0,3797	1,10% [-1,40%; 3,60%] p=0,3752	1,37 [0,56; 3,36] p=0,4893
Dysphonie	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,54; 3,45] p=0,5023	1,36 [0,55; 3,34] p=0,5032	0,80% [-1,60%; 3,20%] p=0,5007	1,30 [0,52; 3,25] p=0,5674
Schluckauf	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,60; 4,10] p=0,3489	1,56 [0,61; 3,97] p=0,3523	1,10% [-1,20%; 3,50%] p=0,3478	1,56 [0,60; 4,03] p=0,3563

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Husten mit Auswurf	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,55; 3,46] p=0,4955	1,36 [0,56; 3,35] p=0,4965	0,80% [-1,60%; 3,30%] p=0,4947	1,18 [0,47; 2,94] p=0,7266
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	141/351 (40,2%)	NA [NA; NA]	119/347 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,94; 1,75] p=0,1093	1,17 [0,96; 1,42] p=0,1095	5,80% [-1,30%; 13,00%] p=0,1075	1,14 [0,89; 1,45] p=0,3061
Hypokaliämie	51/351 (14,5%)	NA [NA; NA]	44/347 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4798	1,15 [0,79; 1,67] p=0,4809	1,80% [-3,30%; 6,90%] p=0,4795	1,07 [0,71; 1,60] p=0,7482
Appetit vermindert	30/351 (8,5%)	NA [NA; NA]	22/347 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,78; 2,44] p=0,2723	1,34 [0,79; 2,28] p=0,2732	2,20% [-1,70%; 6,10%] p=0,2703	1,27 [0,73; 2,20] p=0,3949
Hypokalzämie	24/351 (6,8%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,49; 1,54] p=0,6358	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6366	-0,90% [-4,80%; 2,90%] p=0,6362	0,86 [0,49; 1,49] p=0,5840
Hyperglykämie	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,56; 2,23] p=0,7490	1,11 [0,58; 2,15] p=0,7491	0,50% [-2,70%; 3,70%] p=0,7491	1,09 [0,56; 2,15] p=0,7911
Hypomagnesiämie	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,54; 3,45] p=0,5120	1,35 [0,55; 3,32] p=0,5138	0,80% [-1,60%; 3,20%] p=0,5106	1,17 [0,47; 2,93] p=0,7328
Eisenmangel	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,76; 6,42] p=0,1336	2,17 [0,77; 6,16] p=0,1440	1,70% [-0,50%; 3,90%] p=0,1329	1,86 [0,64; 5,37] p=0,2516

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Hyponatriämie	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,21; 1,33] p=0,1665	0,54 [0,22; 1,32] p=0,1729	-1,70% [-4,20%; 0,70%] p=0,1663	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1743
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	132/351 (37,6%)	NA [NA; NA]	106/347 (30,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [1,00; 1,88] p=0,0508	1,23 [1,00; 1,51] p=0,0518	7,00% [0,00%; 14,00%] p=0,0498	1,27 [0,99; 1,65] p=0,0625
Schlaflosigkeit	95/351 (27,1%)	NA [NA; NA]	61/347 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,21; 2,51] p=0,0028	1,53 [1,16; 2,04] p=0,0032	9,40% [3,30%; 15,50%] p=0,0025	1,60 [1,16; 2,20] p=0,0043
Angst	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,51; 1,93] p=0,9739	0,99 [0,52; 1,88] p=0,9739	-0,10% [-3,30%; 3,20%] p=0,9739	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8372
Agitiertheit	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,41; 2,40] p=0,9808	0,99 [0,42; 2,35] p=0,9808	0,00% [-2,50%; 2,50%] p=0,9808	0,98 [0,41; 2,36] p=0,9660
Depression	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,44; 2,77] p=0,8246	1,11 [0,46; 2,69] p=0,8244	0,30% [-2,10%; 2,70%] p=0,8241	1,02 [0,41; 2,52] p=0,9629
Untersuchungen								
Gesamte SOC	111/351 (31,6%)	NA [NA; NA]	104/347 (30,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,78; 1,49] p=0,6326	1,06 [0,84; 1,32] p=0,6325	1,70% [-5,20%; 8,50%] p=0,6324	1,00 [0,77; 1,31] p=0,9764

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Alaninaminotransferase erhöht	57/351 (16,2%)	NA [NA; NA]	51/347 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5717	1,11 [0,78; 1,56] p=0,5712	1,50% [-3,80%; 6,90%] p=0,5704	1,05 [0,72; 1,53] p=0,8133
Aspartataminotransferase erhöht	28/351 (8,0%)	NA [NA; NA]	29/347 (8,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8562	0,95 [0,58; 1,57] p=0,8559	-0,40% [-4,40%; 3,70%] p=0,8559	0,89 [0,53; 1,50] p=0,6642
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,37; 1,24] p=0,2028	0,69 [0,39; 1,22] p=0,2047	-2,40% [-6,10%; 1,30%] p=0,2019	0,65 [0,36; 1,17] p=0,1520
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	26/347 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,36; 1,24] p=0,1964	0,68 [0,38; 1,22] p=0,1990	-2,40% [-6,00%; 1,20%] p=0,1954	0,62 [0,34; 1,13] p=0,1185
Gewicht erniedrigt	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,61; 3,75] p=0,3705	1,49 [0,62; 3,61] p=0,3727	1,10% [-1,30%; 3,60%] p=0,3685	1,39 [0,57; 3,40] p=0,4742
Kreatinin im Blut erhöht	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,54; 3,79] p=0,4773	1,41 [0,54; 3,65] p=0,4790	0,80% [-1,50%; 3,10%] p=0,4763	1,28 [0,49; 3,38] p=0,6132
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	100/351 (28,5%)	NA [NA; NA]	87/347 (25,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,85; 1,66] p=0,3081	1,14 [0,89; 1,46] p=0,3110	3,40% [-3,20%; 10,00%] p=0,3097	1,09 [0,82; 1,46] p=0,5452
Hypertonie	30/351 (8,5%)	NA [NA; NA]	21/347 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,82; 2,60] p=0,2027	1,42 [0,83; 2,42] p=0,2044	2,50% [-1,30%; 6,40%] p=0,2006	1,28 [0,73; 2,24] p=0,3875

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Hypotonie	23/351 (6,6%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,75; 2,78] p=0,2661	1,42 [0,76; 2,65] p=0,2696	1,90% [-1,50%; 5,30%] p=0,2657	1,41 [0,74; 2,67] p=0,2929
Tiefe Beinvenenthrombose	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,47; 1,84] p=0,8443	0,94 [0,49; 1,79] p=0,8440	-0,30% [-3,60%; 2,90%] p=0,8441	0,89 [0,46; 1,72] p=0,7235
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	70/351 (19,9%)	NA [NA; NA]	63/347 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,77; 1,63] p=0,5585	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5591	1,70% [-4,10%; 7,60%] p=0,5586	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9398
Sehen verschwommen	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,56; 2,22] p=0,7555	1,11 [0,57; 2,15] p=0,7563	0,50% [-2,70%; 3,70%] p=0,7562	1,08 [0,55; 2,12] p=0,8290
Katarakt	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,70 [1,04; 6,97] p=0,0335	2,63 [1,04; 6,66] p=0,0410	2,80% [0,20%; 5,40%] p=0,0320	2,37 [0,93; 6,07] p=0,0717
Trockenes Auge	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,45; 2,59] p=0,8666	1,07 [0,46; 2,49] p=0,8666	0,20% [-2,30%; 2,70%] p=0,8664	1,04 [0,44; 2,45] p=0,9275
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	69/351 (19,7%)	NA [NA; NA]	58/347 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,83; 1,80] p=0,3050	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3058	3,00% [-2,70%; 8,70%] p=0,3044	1,05 [0,74; 1,49] p=0,8030
Herzerkrankungen								

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Gesamte SOC	60/351 (17,1%)	NA [NA; NA]	35/347 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,18; 2,87] p=0,0069	1,70 [1,15; 2,50] p=0,0078	7,00% [2,00%; 12,10%] p=0,0065	1,65 [1,09; 2,51] p=0,0185
Vorhofflimmern	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,99; 5,38] p=0,0486	2,23 [0,98; 5,07] p=0,0548	2,80% [0,00%; 5,60%] p=0,0468	2,03 [0,88; 4,69] p=0,0957
Sinustachykardie	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,02 [1,10; 22,93] p=0,0215	4,93 [1,08; 22,42] p=0,0392	2,30% [0,30%; 4,20%] p=0,0205	4,71 [1,03; 21,53] p=0,0455
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	57/351 (16,2%)	NA [NA; NA]	41/347 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,94; 2,24] p=0,0914	1,38 [0,95; 1,99] p=0,0924	4,40% [-0,70%; 9,50%] p=0,0894	1,29 [0,86; 1,92] p=0,2201
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,60; 4,13] p=0,3507	1,56 [0,61; 3,97] p=0,3543	1,10% [-1,20%; 3,50%] p=0,3485	1,43 [0,55; 3,69] p=0,4604
Dysurie	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,60; 4,65] p=0,3209	1,65 [0,61; 4,47] p=0,3253	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3194	1,56 [0,56; 4,29] p=0,3919
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	47/351 (13,4%)	NA [NA; NA]	33/347 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,92; 2,38] p=0,1051	1,41 [0,93; 2,15] p=0,1066	3,90% [-0,80%; 8,60%] p=0,1031	1,14 [0,73; 1,78] p=0,5766
Leber- und Gallenerkrankungen								

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Gesamte SOC	39/351 (11,1%)	NA [NA; NA]	34/347 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,71; 1,87] p=0,5686	1,14 [0,73; 1,75] p=0,5682	1,30% [-3,20%; 5,90%] p=0,5676	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9716
Hepatische Zytolyse	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,83; 5,89] p=0,1075	2,15 [0,83; 5,57] p=0,1155	2,00% [-0,40%; 4,40%] p=0,1049	2,04 [0,78; 5,39] p=0,1479
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	29/347 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,78; 2,16] p=0,3180	1,26 [0,80; 2,01] p=0,3181	2,20% [-2,10%; 6,50%] p=0,3161	1,13 [0,69; 1,84] p=0,6258
Tinnitus	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,82; 5,77] p=0,1101	2,13 [0,82; 5,52] p=0,1188	2,00% [-0,40%; 4,40%] p=0,1091	1,94 [0,74; 5,12] p=0,1794
Vertigo	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,61; 3,76] p=0,3716	1,49 [0,62; 3,61] p=0,3748	1,10% [-1,30%; 3,60%] p=0,3698	1,36 [0,55; 3,33] p=0,5047
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	34/351 (9,7%)	NA [NA; NA]	29/347 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,70; 1,99] p=0,5338	1,16 [0,72; 1,86] p=0,5333	1,30% [-2,90%; 5,60%] p=0,5323	1,04 [0,64; 1,72] p=0,8619
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	32/351 (9,1%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,06; 3,56] p=0,0302	1,86 [1,05; 3,29] p=0,0332	4,20% [0,40%; 8,00%] p=0,0289	1,60 [0,89; 2,89] p=0,1171

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

Gesamt UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Hypogammaglobulinämie	28/351 (8,0%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,15 [1,80; 9,58] p=0,0003	3,96 [1,74; 8,99] p=0,0010	6,00% [2,70%; 9,20%] p=0,0003	3,35 [1,46; 7,68] p=0,0044
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,15; 1,00] p=0,0438	0,40 [0,16; 1,01] p=0,0514	-2,60% [-5,10%; -0,10%] p=0,0429	0,37 [0,14; 0,95] p=0,0379

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE02 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen *Gesamt UE – Gesamtsequenz* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,02 [1,36; 3,00]; p=0,0005, RR=1,13 [1,06; 1,22]; p=0,0005), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *COVID-19* (OR=1,72 [1,24; 2,40]; p=0,0013, RR=1,46 [1,16; 1,85]; p=0,0015), *Bronchitis* (OR=1,90 [1,24; 2,90]; p=0,0028, RR=1,73 [1,20; 2,49]; p=0,0034), *Pneumonie* (OR=1,81 [1,18; 2,80]; p=0,0065, RR=1,67 [1,15; 2,42]; p=0,0073), *Nasopharyngitis* (OR=1,57 [1,01; 2,43]; p=0,0430, RR=1,47 [1,01; 2,15]; p=0,0444). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Bronchitis* (HR=1,54 [1,04; 2,29]; p=0,0309), *Pneumonie* (HR=1,55 [1,04; 2,32]; p=0,0322).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,79 [1,25; 2,58]; p=0,0014, RR=1,14 [1,05; 1,23]; p=0,0017), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,46 [1,23; 1,73]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,57 [1,15; 2,14]; p=0,0043, RR=1,18 [1,05; 1,32]; p=0,0047), *Thrombozytopenie* (OR=1,79 [1,32; 2,42]; p=0,0001, RR=1,41 [1,18; 1,70]; p=0,0002), *Leukopenie* (OR=2,31 [1,20; 4,42]; p=0,0098, RR=2,19 [1,19; 4,04]; p=0,0121), *Lymphopenie* (OR=2,25 [1,01; 5,02]; p=0,0424, RR=2,18 [1,01; 4,72]; p=0,0478). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,46 [1,21; 1,75]; p<0,0001), *Thrombozytopenie* (HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004), *Leukopenie* (HR=2,16 [1,15; 4,06]; p=0,0168).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Mundtrockenheit* (OR=4,43 [1,25; 15,68]; p=0,0120, RR=4,32 [1,23; 15,09]; p=0,0221). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Mundtrockenheit* (HR=4,15 [1,18; 14,56]; p=0,0264).

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=3,50 [1,27; 9,59]; p=0,0100, RR=3,38 [1,26; 9,07]; p=0,0158), *Schüttelfrost* (OR=4,35 [1,24; 15,30]; p=0,0126, RR=4,27 [1,23; 14,91]; p=0,0227), *Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs* (OR=0,41 [0,17; 1,02]; p=0,0489, RR=0,43 [0,18; 1,02]; p=0,0559). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Erythem an der Injektionsstelle* (HR=3,42 [1,26; 9,27]; p=0,0157), *Schüttelfrost* (HR=4,10 [1,17; 14,39]; p=0,0278), *Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs* (HR=0,40 [0,17; 0,98]; p=0,0461).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere motorische Neuropathie* (OR=2,72 [1,05; 7,08]; p=0,0337, RR=2,63 [1,04; 6,63]; p=0,0411), *Periphere sensomotorische*

Neuropathie (OR=2,74 [1,05; 7,10]; p=0,0320, RR=2,65 [1,05; 6,67]; p=0,0390). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Periphere sensomotorische Neuropathie* (HR=2,59 [1,01; 6,62]; p=0,0471).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperhidrose* (OR=3,09 [0,98; 9,72]; p=0,0422, RR=2,99 [0,98; 9,12]; p=0,0538).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,55 [1,15; 2,09]; p=0,0045, RR=1,28 [1,08; 1,52]; p=0,0048). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (OR=1,85 [1,26; 2,72]; p=0,0015, RR=1,65 [1,20; 2,26]; p=0,0019). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=1,52 [1,07; 2,16]; p=0,0182).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Schlaflosigkeit* (OR=1,74 [1,21; 2,51]; p=0,0028, RR=1,53 [1,16; 2,04]; p=0,0032). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Schlaflosigkeit* (HR=1,60 [1,16; 2,20]; p=0,0043).

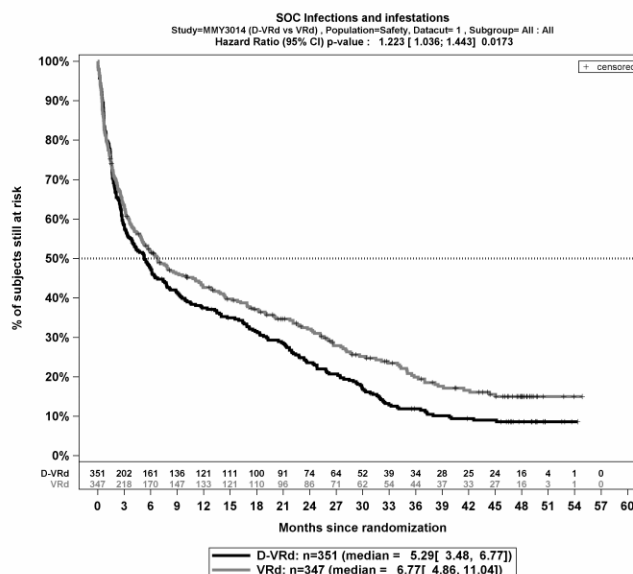
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Katarakt* (OR=2,70 [1,04; 6,97]; p=0,0335, RR=2,63 [1,04; 6,66]; p=0,0410).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,84 [1,18; 2,87]; p=0,0069, RR=1,70 [1,15; 2,50]; p=0,0078), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,65 [1,09; 2,51]; p=0,0185). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Vorhofflimmern* (OR=2,30 [0,99; 5,38]; p=0,0486, RR=2,23 [0,98; 5,07]; p=0,0548), *Sinustachykardie* (OR=5,02 [1,10; 22,93]; p=0,0215, RR=4,93 [1,08; 22,42]; p=0,0392). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Sinustachykardie* (HR=4,71 [1,03; 21,53]; p=0,0455).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,94 [1,06; 3,56]; p=0,0302, RR=1,86 [1,05; 3,29]; p=0,0332). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (OR=4,15 [1,80; 9,58]; p=0,0003, RR=3,96 [1,74; 8,99]; p=0,0010). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hypogammaglobulinämie* (HR=3,35 [1,46; 7,68]; p=0,0044).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Endokrine Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,38 [0,15; 1,00]; p=0,0438, RR=0,40 [0,16; 1,01]; p=0,0514). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,37 [0,14; 0,95]; p=0,0379.

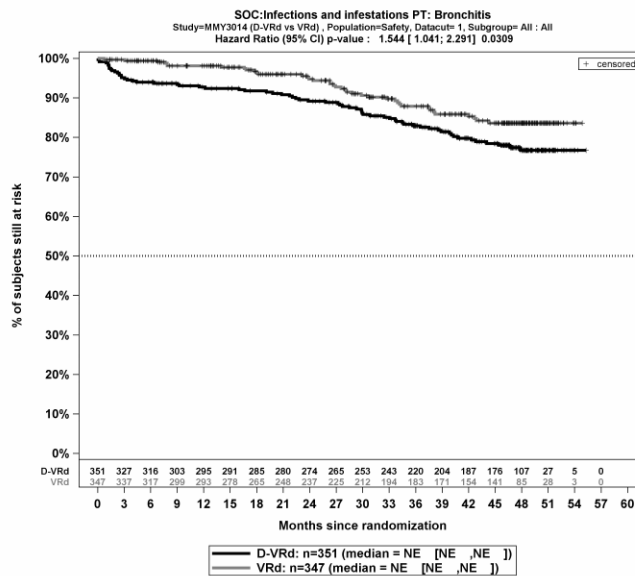
Die Abbildung 4-107 bis Abbildung 4-124 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

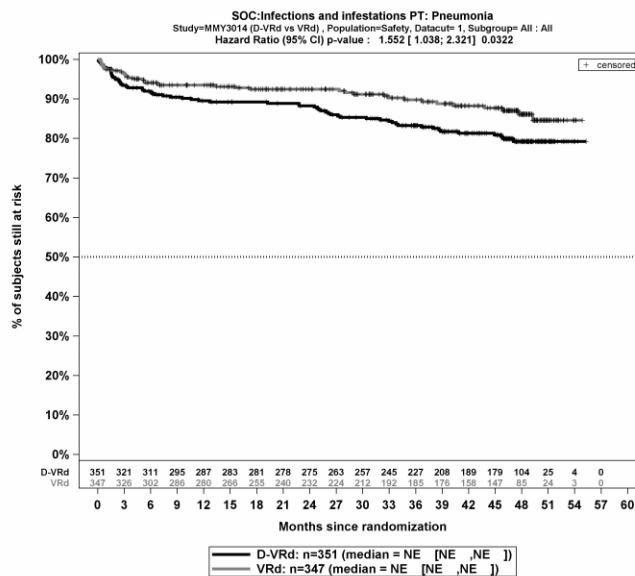
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

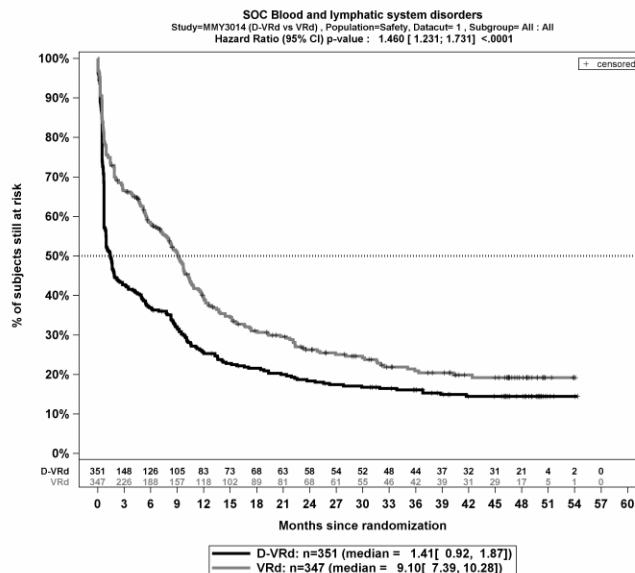
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

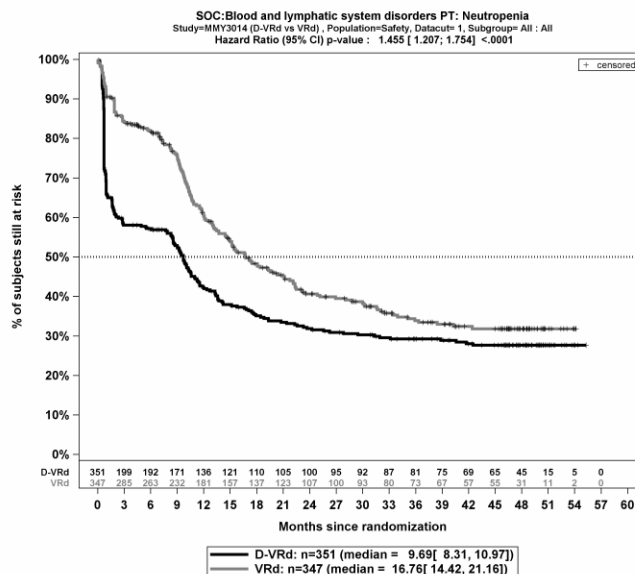
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

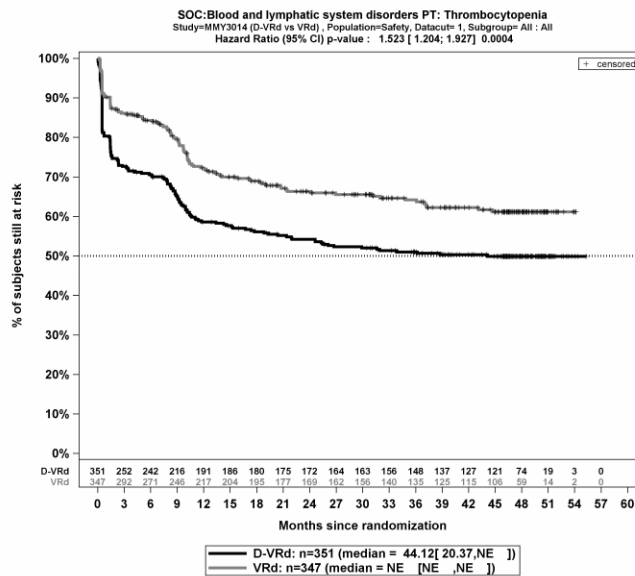
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

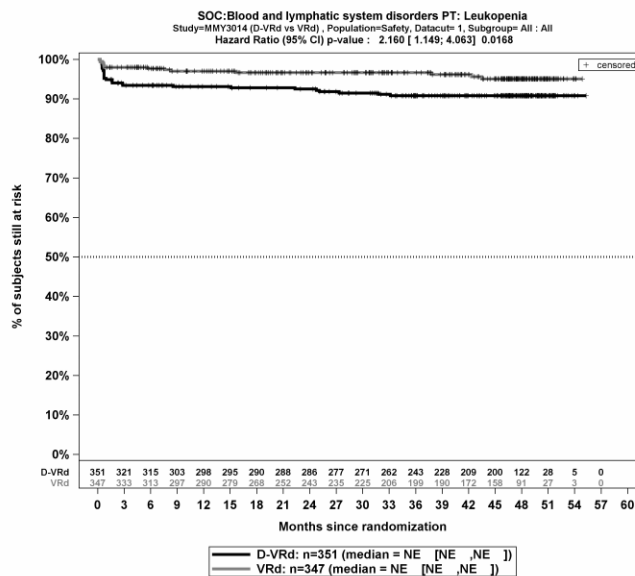
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



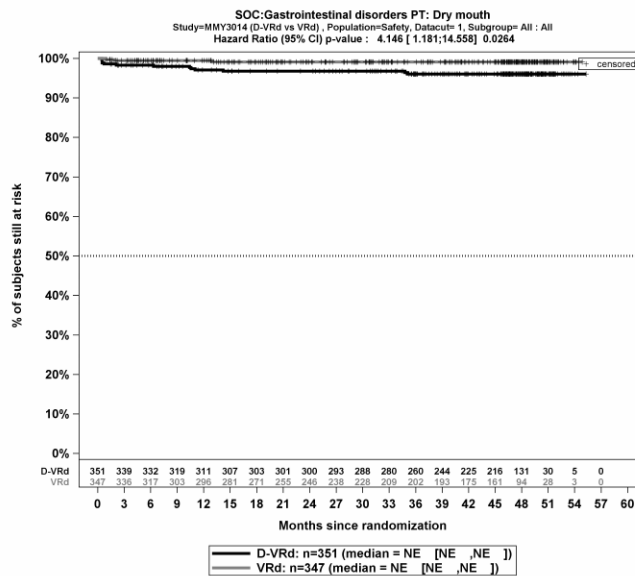
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

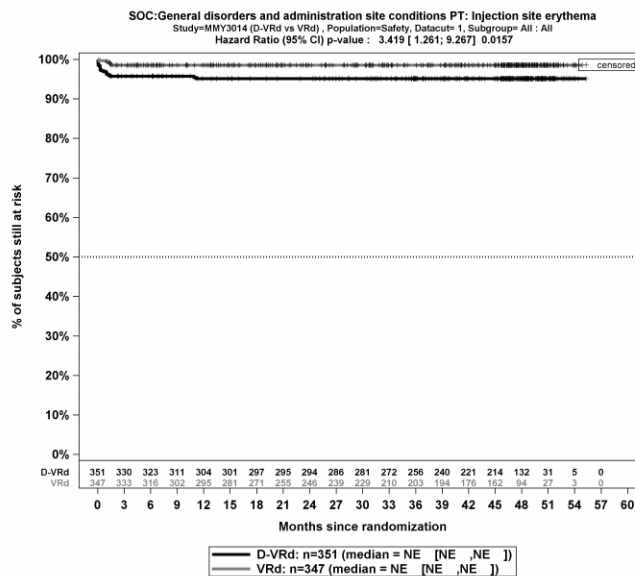
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

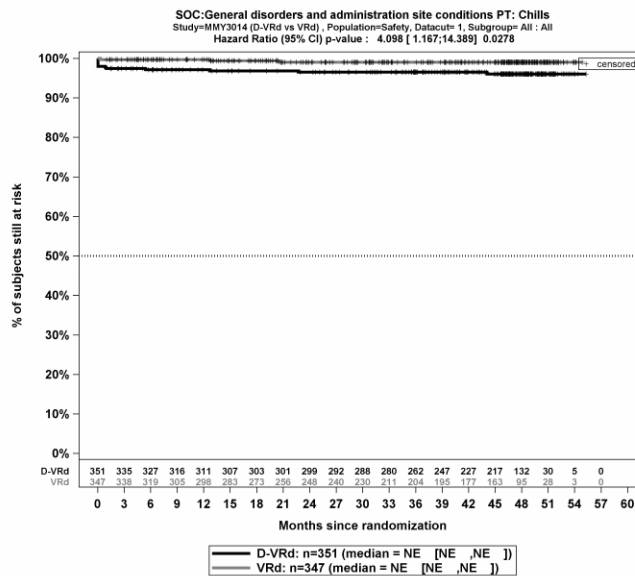
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

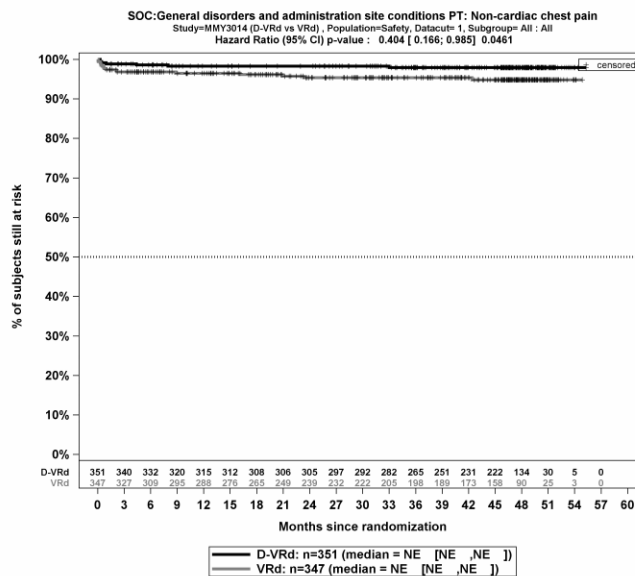
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

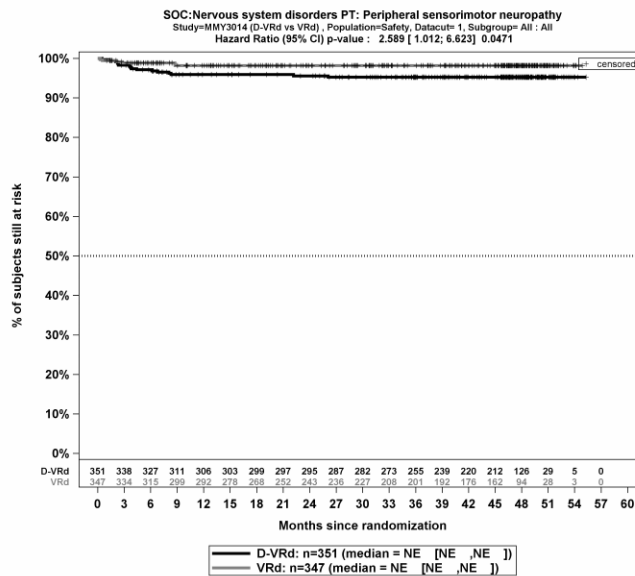
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

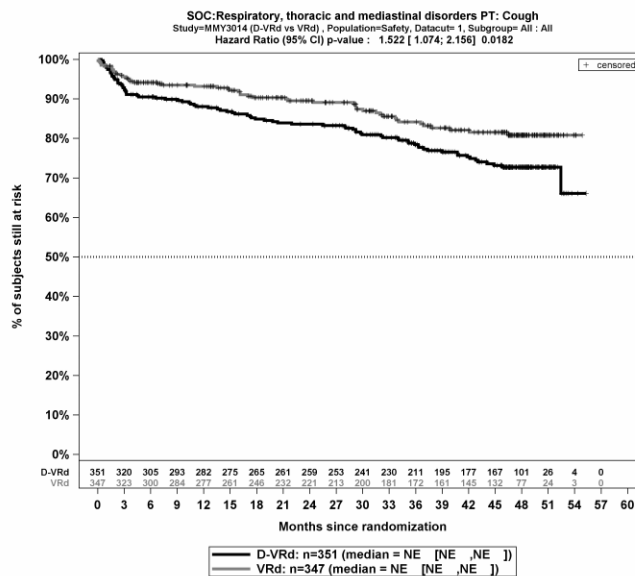
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

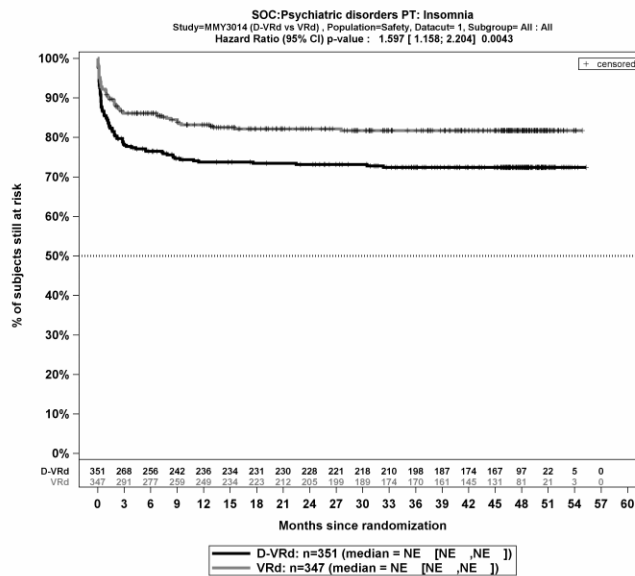
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

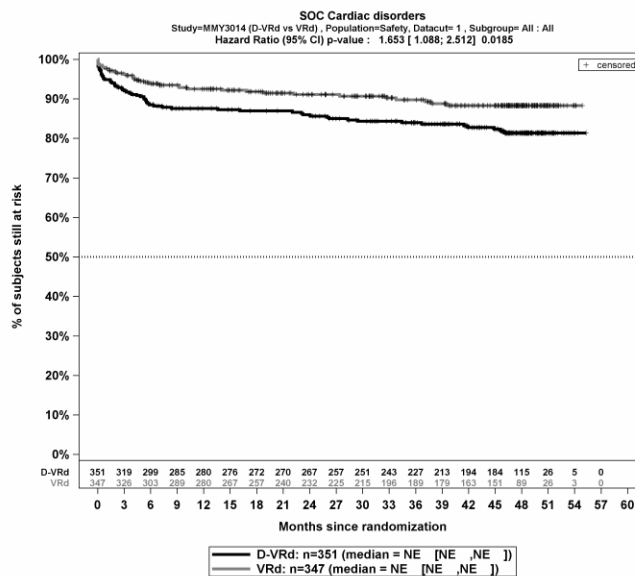
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

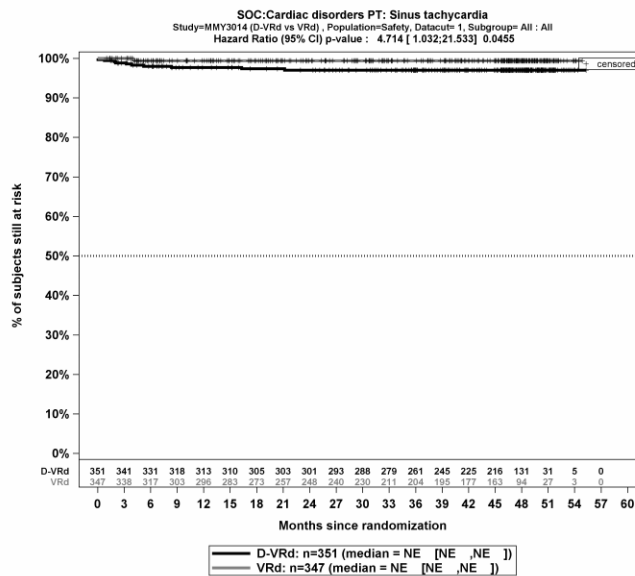
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

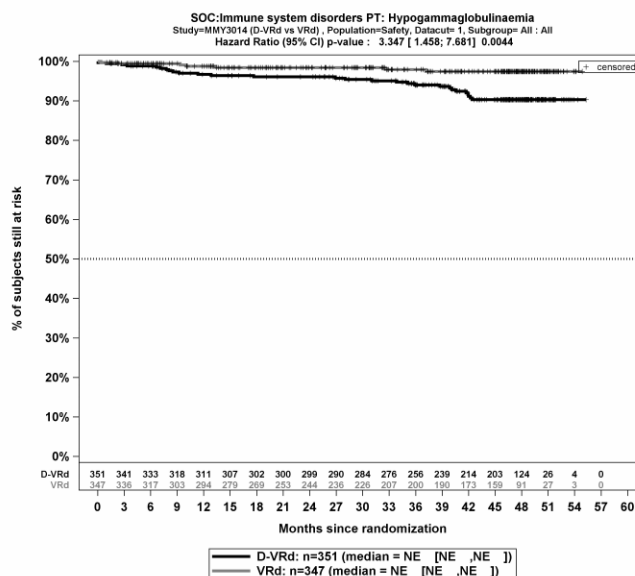
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Herzkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



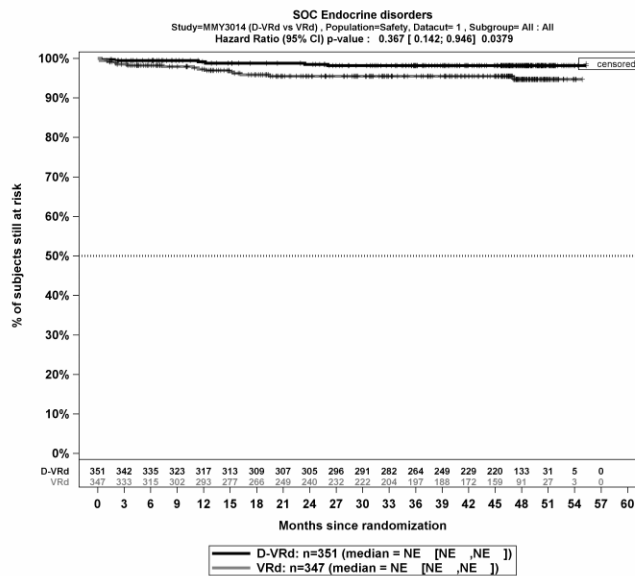
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Endokrine Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-108: Ergebnisse für *Gesamt UE – Teilsequenz*, 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 Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	247/351 (70,4%)	1,45 [0,92; 1,97]	188/347 (54,2%)	9,10 [7,29; 10,28]	2,01 [1,47; 2,74] p<0,0001	1,30 [1,15; 1,46] p<0,0001	16,10% [9,10%; 23,20%] p<0,0001	1,65 [1,36; 2,00] p<0,0001
Neutropenie	177/351 (50,4%)	9,69 [8,31; NA]	99/347 (28,5%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,87; 3,52] p<0,0001	1,76 [1,45; 2,14] p<0,0001	21,80% [14,80%; 28,80%] p<0,0001	2,21 [1,72; 2,83] p<0,0001
Thrombozytopenie	144/351 (41,0%)	13,37 [11,01; NA]	91/347 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,42; 2,68] p<0,0001	1,57 [1,26; 1,95] p<0,0001	14,80% [7,90%; 21,80%] p<0,0001	1,71 [1,31; 2,22] p<0,0001
Anämie	56/351 (16,0%)	NA [NA; NA]	52/347 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,71; 1,62] p=0,7289	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7296	0,90% [-4,40%; 6,30%] p=0,7292	1,06 [0,72; 1,54] p=0,7766
Febrile Neutropenie	30/351 (8,5%)	NA [NA; NA]	35/347 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,50; 1,40] p=0,4916	0,85 [0,54; 1,35] p=0,4903	-1,50% [-5,80%; 2,80%] p=0,4899	0,83 [0,51; 1,36] p=0,4688

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Leukopenie	24/351 (6,8%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,17; 5,34] p=0,0153	2,37 [1,15; 4,85] p=0,0187	3,90% [0,80%; 7,10%] p=0,0142	2,40 [1,15; 5,01] p=0,0203
Lymphopenie	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,84; 6,89] p=0,0921	2,36 [0,84; 6,62] p=0,1023	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0903	2,32 [0,82; 6,59] p=0,1137
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	237/351 (67,5%)	2,60 [2,14; 3,58]	241/347 (69,5%)	2,79 [2,14; 3,15]	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5718	0,97 [0,88; 1,07] p=0,5713	-2,00% [-8,80%; 4,90%] p=0,5711	0,98 [0,82; 1,18] p=0,8363
Periphere sensorische Neuropathie	170/351 (48,4%)	10,94 [7,36; NA]	172/347 (49,6%)	9,96 [6,11; NA]	0,95 [0,71; 1,29] p=0,7591	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7585	-1,20% [-8,50%; 6,20%] p=0,7585	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7271
Parästhesie	38/351 (10,8%)	NA [NA; NA]	37/347 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9377	1,02 [0,66; 1,56] p=0,9375	0,20% [-4,40%; 4,80%] p=0,9375	1,00 [0,64; 1,58] p=0,9892
Neuralgie	34/351 (9,7%)	NA [NA; NA]	29/347 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,70; 1,96] p=0,5554	1,15 [0,72; 1,85] p=0,5562	1,30% [-3,00%; 5,50%] p=0,5554	1,12 [0,68; 1,84] p=0,6469
Tremor	25/351 (7,1%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,79; 2,81] p=0,2165	1,46 [0,80; 2,65] p=0,2192	2,20% [-1,30%; 5,80%] p=0,2147	1,42 [0,77; 2,63] p=0,2668
Geschmacksstörung	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,76; 3,19] p=0,2224	1,52 [0,77; 3,02] p=0,2254	2,00% [-1,20%; 5,10%] p=0,2200	1,51 [0,75; 3,04] p=0,2449

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Schwindelgefühl	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	28/347 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,36; 1,19] p=0,1635	0,67 [0,38; 1,18] p=0,1661	-2,60% [-6,30%; 1,10%] p=0,1627	0,67 [0,38; 1,21] p=0,1843
Kopfschmerz	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,37; 1,24] p=0,2079	0,69 [0,39; 1,23] p=0,2094	-2,40% [-6,00%; 1,30%] p=0,2061	0,69 [0,39; 1,25] p=0,2224
Periphere sensomotorische Neuropathie	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,02; 8,04] p=0,0382	2,77 [1,01; 7,56] p=0,0471	2,60% [0,20%; 5,00%] p=0,0368	2,76 [0,99; 7,67] p=0,0514
Periphere motorische Neuropathie	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,76; 6,44] p=0,1394	2,17 [0,76; 6,18] p=0,1482	1,70% [-0,50%; 3,90%] p=0,1356	2,16 [0,75; 6,23] p=0,1526
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	220/351 (62,7%)	2,10 [1,41; 3,09]	212/347 (61,1%)	2,10 [1,64; 3,71]	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6689	1,03 [0,91; 1,15] p=0,6689	1,60% [-5,60%; 8,80%] p=0,6688	1,08 [0,89; 1,30] p=0,4242
Fieber	75/351 (21,4%)	NA [13,14; NA]	78/347 (22,5%)	NA [13,21; NA]	0,93 [0,65; 1,33] p=0,7032	0,95 [0,72; 1,25] p=0,7034	-1,20% [-7,30%; 4,90%] p=0,7034	0,93 [0,67; 1,27] p=0,6329
Asthenie	67/351 (19,1%)	NA [NA; NA]	63/347 (18,2%)	NA [13,44; NA]	1,06 [0,73; 1,56] p=0,7550	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7545	0,90% [-4,90%; 6,70%] p=0,7543	1,05 [0,74; 1,48] p=0,7974
Ermüdung	61/351 (17,4%)	NA [NA; NA]	72/347 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,55; 1,17] p=0,2562	0,84 [0,62; 1,14] p=0,2561	-3,40% [-9,20%; 2,40%] p=0,2550	0,82 [0,58; 1,15] p=0,2425

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Ödem peripher	60/351 (17,1%)	NA [NA; NA]	65/347 (18,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5625	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5610	-1,70% [-7,30%; 4,00%] p=0,5608	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5113
Erythem an der Injektionsstelle	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,19; 9,05] p=0,0158	3,18 [1,18; 8,61] p=0,0228	3,10% [0,60%; 5,60%] p=0,0149	3,20 [1,17; 8,75] p=0,0231
Grippeähnliche Erkrankung	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,49; 2,33] p=0,8616	1,07 [0,51; 2,23] p=0,8614	0,30% [-2,60%; 3,10%] p=0,8613	1,07 [0,50; 2,27] p=0,8633
Schüttelfrost	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	9,91 [1,29; 76,28] p=0,0068	9,82 [1,26; 76,30] p=0,0290	2,60% [0,70%; 4,40%] p=0,0063	9,90 [1,27; 77,33] p=0,0288
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,29] p=0,1382	0,49 [0,19; 1,28] p=0,1462	-1,80% [-4,10%; 0,60%] p=0,1378	0,48 [0,18; 1,29] p=0,1461
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	217/351 (61,8%)	3,12 [1,87; 5,22]	211/347 (60,8%)	3,02 [2,10; 5,45]	1,05 [0,77; 1,42] p=0,7746	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7739	1,10% [-6,20%; 8,30%] p=0,7739	1,03 [0,86; 1,25] p=0,7218
Obstipation	109/351 (31,1%)	NA [NA; NA]	102/347 (29,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6324	1,06 [0,84; 1,32] p=0,6316	1,70% [-5,10%; 8,50%] p=0,6314	1,04 [0,80; 1,37] p=0,7510
Diarrhö	80/351 (22,8%)	NA [13,86; NA]	87/347 (25,1%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4736	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4756	-2,30% [-8,60%; 4,00%] p=0,4748	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4293

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

Gesamt UE Teilsequenz	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	55/351 (15,7%)	NA [NA; NA]	40/347 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,92; 2,20] p=0,1162	1,35 [0,93; 1,98] p=0,1175	4,10% [-1,00%; 9,20%] p=0,1143	1,39 [0,92; 2,08] p=0,1174
Stomatitis	25/351 (7,1%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [14,19; NA]	0,91 [0,52; 1,59] p=0,7329	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7340	-0,70% [-4,60%; 3,20%] p=0,7343	0,87 [0,51; 1,51] p=0,6278
Dyspepsie	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,97; 4,28] p=0,0560	1,97 [0,97; 3,99] p=0,0604	3,10% [-0,10%; 6,20%] p=0,0538	1,98 [0,96; 4,09] p=0,0638
Schmerzen Oberbauch	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,58; 2,58] p=0,6019	1,21 [0,59; 2,47] p=0,6023	0,80% [-2,20%; 3,70%] p=0,6020	1,20 [0,58; 2,50] p=0,6229
Erbrechen	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4712	0,79 [0,42; 1,50] p=0,4718	-1,20% [-4,50%; 2,10%] p=0,4709	0,76 [0,39; 1,46] p=0,4085
Abdominalschmerz	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1605	0,64 [0,34; 1,20] p=0,1630	-2,40% [-5,70%; 0,90%] p=0,1590	0,61 [0,32; 1,17] p=0,1364
Hämorrhoiden	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,78; 8,04] p=0,1124	2,45 [0,78; 7,73] p=0,1253	1,70% [-0,40%; 3,80%] p=0,1108	2,46 [0,77; 7,85] p=0,1279

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	210/351 (59,8%)	5,29 [3,48; 6,50]	188/347 (54,2%)	6,77 [4,86; 11,11]	1,26 [0,94; 1,71] p=0,1279	1,10 [0,97; 1,26] p=0,1273	5,70% [-1,60%; 13,00%] p=0,1257	1,14 [0,94; 1,39] p=0,1877
Infektion der oberen Atemwege	51/351 (14,5%)	NA [NA; NA]	38/347 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,88; 2,16] p=0,1596	1,32 [0,90; 1,96] p=0,1602	3,60% [-1,40%; 8,50%] p=0,1576	1,31 [0,86; 2,00] p=0,2010
Pneumonie	34/351 (9,7%)	NA [NA; NA]	22/347 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,91; 2,78] p=0,1026	1,53 [0,91; 2,56] p=0,1054	3,40% [-0,70%; 7,40%] p=0,1013	1,53 [0,90; 2,62] p=0,1190
Bronchitis	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,53; 9,59] p=0,0022	3,65 [1,50; 8,91] p=0,0045	4,60% [1,70%; 7,40%] p=0,0019	3,70 [1,50; 9,14] p=0,0045
Nasopharyngitis	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,75; 2,90] p=0,2543	1,45 [0,77; 2,74] p=0,2563	1,90% [-1,40%; 5,30%] p=0,2529	1,46 [0,76; 2,81] p=0,2603
Infektion der unteren Atemwege	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,67; 3,69] p=0,2994	1,54 [0,68; 3,52] p=0,3033	1,40% [-1,20%; 4,00%] p=0,2976	1,55 [0,67; 3,57] p=0,3083
Harnwegsinfektion	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,40; 1,83] p=0,6914	0,86 [0,42; 1,78] p=0,6908	-0,60% [-3,50%; 2,30%] p=0,6909	0,85 [0,40; 1,78] p=0,6632

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Orale Candidose	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,69; 6,05] p=0,1939	1,99 [0,69; 5,70] p=0,2014	1,40% [-0,70%; 3,60%] p=0,1915	2,05 [0,70; 5,99] p=0,1910
Sepsis	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,31] p=0,1449	0,49 [0,19; 1,30] p=0,1524	-1,80% [-4,10%; 0,60%] p=0,1434	0,49 [0,18; 1,30] p=0,1496
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	144/351 (41,0%)	NA [13,14; NA]	138/347 (39,8%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7456	1,03 [0,86; 1,23] p=0,7450	1,20% [-6,10%; 8,50%] p=0,7450	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8215
Rückenschmerzen	44/351 (12,5%)	NA [NA; NA]	36/347 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,77; 1,98] p=0,3739	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3737	2,10% [-2,60%; 6,90%] p=0,3723	1,22 [0,78; 1,89] p=0,3809
Muskelspasmen	41/351 (11,7%)	NA [NA; NA]	30/347 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,85; 2,32] p=0,1789	1,36 [0,87; 2,12] p=0,1805	3,10% [-1,40%; 7,50%] p=0,1772	1,40 [0,88; 2,25] p=0,1590
Arthralgie	29/351 (8,3%)	NA [NA; NA]	31/347 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,54; 1,55] p=0,7374	0,92 [0,57; 1,49] p=0,7370	-0,70% [-4,90%; 3,40%] p=0,7373	0,90 [0,54; 1,49] p=0,6784
Schmerz in einer Extremität	27/351 (7,7%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,79; 2,64] p=0,2385	1,41 [0,80; 2,48] p=0,2398	2,20% [-1,50%; 5,90%] p=0,2365	1,39 [0,77; 2,50] p=0,2704
Knochenschmerzen	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,41; 1,65] p=0,5688	0,82 [0,42; 1,60] p=0,5689	-0,90% [-4,10%; 2,20%] p=0,5692	0,80 [0,40; 1,59] p=0,5241

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Myalgie	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,87; 5,38] p=0,0879	2,12 [0,88; 5,14] p=0,0957	2,30% [-0,30%; 4,80%] p=0,0863	2,13 [0,87; 5,21] p=0,0995
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,60; 3,17] p=0,4389	1,37 [0,62; 3,02] p=0,4397	1,10% [-1,60%; 3,80%] p=0,4377	1,37 [0,61; 3,08] p=0,4505
Muskuläre Schwäche	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,26; 1,62] p=0,3516	0,66 [0,28; 1,59] p=0,3538	-1,20% [-3,60%; 1,30%] p=0,3505	0,65 [0,27; 1,60] p=0,3522
Wirbelsäulenschmerz	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,23; 1,61] p=0,3152	0,62 [0,24; 1,58] p=0,3180	-1,20% [-3,50%; 1,10%] p=0,3130	0,63 [0,24; 1,61] p=0,3307
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	136/351 (38,7%)	15,21 [15,21; NA]	141/347 (40,6%)	12,55 [11,66; NA]	0,92 [0,68; 1,25] p=0,6112	0,95 [0,80; 1,14] p=0,6110	-1,90% [-9,10%; 5,40%] p=0,6110	0,89 [0,70; 1,12] p=0,3204
Ausschlag	56/351 (16,0%)	NA [NA; NA]	75/347 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,47; 1,01] p=0,0554	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0576	-5,60% [-11,40%; 0,10%] p=0,0558	0,70 [0,49; 0,99] p=0,0421
Erythem	20/351 (5,7%)	NA [15,21; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,87; 3,91] p=0,1075	1,79 [0,87; 3,67] p=0,1123	2,50% [-0,50%; 5,60%] p=0,1055	1,71 [0,82; 3,60] p=0,1550
Ausschlag makulo-papulös	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,52; 1,87] p=0,9717	0,99 [0,54; 1,81] p=0,9716	-0,10% [-3,50%; 3,40%] p=0,9717	0,97 [0,53; 1,81] p=0,9370

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Pruritus	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,39; 2,08] p=0,8141	0,91 [0,41; 2,04] p=0,8146	-0,30% [-3,00%; 2,30%] p=0,8144	0,92 [0,41; 2,09] p=0,8492
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	124/351 (35,3%)	NA [NA; NA]	93/347 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [1,08; 2,06] p=0,0155	1,32 [1,05; 1,65] p=0,0162	8,50% [1,70%; 15,30%] p=0,0148	1,38 [1,05; 1,81] p=0,0186
Schlaflosigkeit	90/351 (25,6%)	NA [NA; NA]	57/347 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,21; 2,55] p=0,0030	1,55 [1,16; 2,09] p=0,0034	9,10% [3,20%; 15,10%] p=0,0028	1,63 [1,17; 2,27] p=0,0040
Angst	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,35; 1,73] p=0,5308	0,78 [0,36; 1,70] p=0,5309	-0,90% [-3,60%; 1,90%] p=0,5293	0,77 [0,35; 1,69] p=0,5128
Agitiertheit	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,41; 2,40] p=0,9808	0,99 [0,42; 2,35] p=0,9808	0,00% [-2,50%; 2,50%] p=0,9808	0,99 [0,41; 2,38] p=0,9825
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	102/351 (29,1%)	NA [NA; NA]	100/347 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,73; 1,40] p=0,9511	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9510	0,20% [-6,50%; 6,90%] p=0,9510	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9282
Hypokaliämie	34/351 (9,7%)	NA [NA; NA]	32/347 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,64; 1,75] p=0,8393	1,05 [0,66; 1,67] p=0,8396	0,50% [-3,90%; 4,80%] p=0,8392	1,04 [0,65; 1,69] p=0,8585

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Hypokalzämie	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	26/347 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,46; 1,49] p=0,5281	0,84 [0,48; 1,45] p=0,5295	-1,20% [-5,00%; 2,50%] p=0,5285	0,83 [0,47; 1,47] p=0,5276
Appetit vermindert	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,46; 1,70] p=0,6985	0,89 [0,48; 1,64] p=0,6977	-0,70% [-4,00%; 2,70%] p=0,6975	0,88 [0,46; 1,66] p=0,6844
Hyperglykämie	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,56; 2,29] p=0,7406	1,12 [0,57; 2,21] p=0,7407	0,50% [-2,60%; 3,60%] p=0,7408	1,11 [0,56; 2,23] p=0,7623
Hyponatriämie	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,22; 1,46] p=0,2365	0,58 [0,23; 1,45] p=0,2417	-1,50% [-3,90%; 1,00%] p=0,2366	0,57 [0,23; 1,46] p=0,2422
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	101/351 (28,8%)	NA [NA; NA]	84/347 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,90; 1,77] p=0,1743	1,19 [0,93; 1,52] p=0,1744	4,50% [-2,00%; 11,10%] p=0,1726	1,22 [0,92; 1,64] p=0,1724
Husten	39/351 (11,1%)	NA [14,62; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,02; 2,99] p=0,0381	1,68 [1,02; 2,76] p=0,0414	4,50% [0,30%; 8,70%] p=0,0376	1,68 [1,00; 2,81] p=0,0493
Dyspnoe	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,76; 2,90] p=0,2512	1,45 [0,77; 2,75] p=0,2540	1,90% [-1,40%; 5,30%] p=0,2499	1,47 [0,76; 2,83] p=0,2515

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Schluckauf	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,68; 5,01] p=0,2272	1,82 [0,68; 4,86] p=0,2338	1,40% [-0,90%; 3,70%] p=0,2259	1,83 [0,68; 4,94] p=0,2357
Schmerzen im Oropharynx	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,76] p=0,4426	0,71 [0,29; 1,72] p=0,4435	-0,90% [-3,30%; 1,50%] p=0,4417	0,71 [0,28; 1,76] p=0,4538
Untersuchungen								
Gesamte SOC	80/351 (22,8%)	NA [NA; NA]	82/347 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,67; 1,35] p=0,7928	0,96 [0,74; 1,26] p=0,7924	-0,80% [-7,10%; 5,40%] p=0,7925	0,95 [0,70; 1,30] p=0,7615
Alaninaminotransferase erhöht	44/351 (12,5%)	NA [13,37; NA]	43/347 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,65; 1,59] p=0,9531	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9530	0,10% [-4,70%; 5,00%] p=0,9530	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9743
Aspartataminotransferase erhöht	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,52; 1,87] p=0,9705	0,99 [0,54; 1,81] p=0,9705	-0,10% [-3,50%; 3,40%] p=0,9705	0,99 [0,54; 1,85] p=0,9851
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,39; 1,66] p=0,5521	0,81 [0,41; 1,62] p=0,5523	-0,90% [-4,00%; 2,10%] p=0,5520	0,80 [0,40; 1,63] p=0,5415
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9/351 (2,6%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,21; 1,09] p=0,0731	0,49 [0,23; 1,08] p=0,0791	-2,60% [-5,50%; 0,20%] p=0,0722	0,48 [0,22; 1,08] p=0,0760

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	70/351 (19,9%)	NA [14,29; NA]	66/347 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7624	1,05 [0,77; 1,42] p=0,7635	0,90% [-5,00%; 6,80%] p=0,7635	1,03 [0,73; 1,44] p=0,8711
Hypotonie	22/351 (6,3%)	NA [14,29; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,75; 2,89] p=0,2540	1,45 [0,76; 2,75] p=0,2579	1,90% [-1,40%; 5,30%] p=0,2537	1,42 [0,74; 2,74] p=0,2950
Hypertonie	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,46; 1,87] p=0,8403	0,93 [0,48; 1,82] p=0,8400	-0,30% [-3,50%; 2,80%] p=0,8401	0,92 [0,46; 1,82] p=0,8091
Tiefe Beinvenenthrombose	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,48; 2,39] p=0,8571	1,07 [0,50; 2,32] p=0,8568	0,30% [-2,50%; 3,00%] p=0,8569	1,06 [0,48; 2,33] p=0,8788
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	43/351 (12,3%)	NA [NA; NA]	25/347 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,08; 3,03] p=0,0237	1,70 [1,07; 2,72] p=0,0258	5,10% [0,70%; 9,50%] p=0,0231	1,74 [1,06; 2,85] p=0,0274
Vorhofflimmern	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,45 [0,85; 7,07] p=0,0885	2,38 [0,85; 6,68] p=0,0982	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0860	2,37 [0,84; 6,74] p=0,1044
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	34/351 (9,7%)	NA [NA; NA]	41/347 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,50; 1,29] p=0,3662	0,82 [0,53; 1,26] p=0,3694	-2,10% [-6,80%; 2,50%] p=0,3687	0,81 [0,51; 1,28] p=0,3670

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Sehen verschwommen	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,51; 2,23] p=0,8712	1,06 [0,52; 2,17] p=0,8716	0,20% [-2,70%; 3,20%] p=0,8717	1,08 [0,52; 2,25] p=0,8277
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	30/351 (8,5%)	NA [NA; NA]	24/347 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,72; 2,20] p=0,4201	1,24 [0,74; 2,07] p=0,4200	1,60% [-2,30%; 5,60%] p=0,4184	1,23 [0,72; 2,10] p=0,4519
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	25/351 (7,1%)	NA [NA; NA]	32/347 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,44; 1,31] p=0,3162	0,77 [0,47; 1,28] p=0,3182	-2,10% [-6,10%; 2,00%] p=0,3166	0,77 [0,45; 1,29] p=0,3187
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,72] p=0,7041	0,88 [0,47; 1,67] p=0,7043	-0,60% [-3,90%; 2,60%] p=0,7044	0,87 [0,45; 1,67] p=0,6740
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,51; 2,24] p=0,8681	1,06 [0,52; 2,17] p=0,8678	0,30% [-2,70%; 3,20%] p=0,8678	1,05 [0,51; 2,19] p=0,8848
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,51; 2,79] p=0,6887	1,18 [0,52; 2,70] p=0,6893	0,50% [-2,10%; 3,10%] p=0,6888	1,19 [0,51; 2,76] p=0,6839

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

Gesamt UE Teilsequenz	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
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,50; 2,99] p=0,6608	1,22 [0,51; 2,91] p=0,6610	0,60% [-1,90%; 3,00%] p=0,6596	1,18 [0,49; 2,86] p=0,7066
Hypogammaglobulinämie	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,35 [0,92; 12,24] p=0,0537	3,30 [0,91; 11,93] p=0,0689	2,00% [0,00%; 4,00%] p=0,0516	3,22 [0,89; 11,71] p=0,0756

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen *Gesamt UE – Teilsequenz* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,01 [1,47; 2,74]; $p<0,0001$, RR=1,30 [1,15; 1,46]; $p<0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,65 [1,36; 2,00]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=2,57 [1,87; 3,52]; $p<0,0001$, RR=1,76 [1,45; 2,14]; $p<0,0001$), *Thrombozytopenie* (OR=1,95 [1,42; 2,68]; $p<0,0001$, RR=1,57 [1,26; 1,95]; $p<0,0001$), *Leukopenie* (OR=2,50 [1,17; 5,34]; $p=0,0153$, RR=2,37 [1,15; 4,85]; $p=0,0187$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=2,21 [1,72; 2,83]; $p<0,0001$), *Thrombozytopenie* (HR=1,71 [1,31; 2,22]; $p<0,0001$), *Leukopenie* (HR=2,40 [1,15; 5,01]; $p=0,0203$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Periphere sensomotorische Neuropathie* (OR=2,86 [1,02; 8,04]; $p=0,0382$, RR=2,77 [1,01; 7,56]; $p=0,0471$).

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=3,28 [1,19; 9,05]; $p=0,0158$, RR=3,18 [1,18; 8,61]; $p=0,0228$), *Schüttelfrost* (OR=9,91 [1,29; 76,28]; $p=0,0068$, RR=9,82 [1,26; 76,30]; $p=0,0290$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Erythem an der Injektionsstelle* (HR=3,20 [1,17; 8,75]; $p=0,0231$), *Schüttelfrost* (HR=9,90 [1,27; 77,33]; $p=0,0288$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Bronchitis* (OR=3,83 [1,53; 9,59]; $p=0,0022$, RR=3,65 [1,50; 8,91]; $p=0,0045$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Bronchitis* (HR=3,70 [1,50; 9,14]; $p=0,0045$).

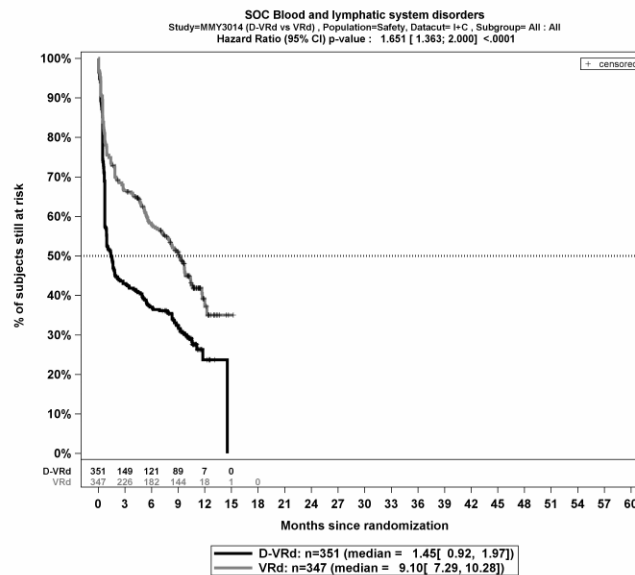
Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ausschlag* (HR=0,70 [0,49; 0,99]; $p=0,0421$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Psychiatrische Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,49 [1,08; 2,06]; $p=0,0155$, RR=1,32 [1,05; 1,65]; $p=0,0162$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,38 [1,05; 1,81]; $p=0,0186$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Schlaflosigkeit* (OR=1,75 [1,21; 2,55]; $p=0,0030$, RR=1,55 [1,16; 2,09]; $p=0,0034$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Schlaflosigkeit* (HR=1,63 [1,17; 2,27]; $p=0,0040$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (OR=1,75 [1,02; 2,99]; p=0,0381, RR=1,68 [1,02; 2,76]; p=0,0414). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=1,68 [1,00; 2,81]; p=0,0493).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,80 [1,08; 3,03]; p=0,0237, RR=1,70 [1,07; 2,72]; p=0,0258). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 1,74 [1,06; 2,85]; p=0,0274.

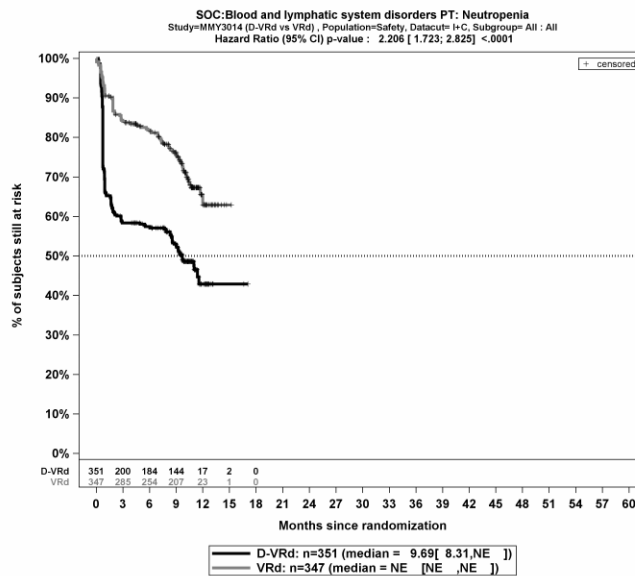
Die Abbildung 4-125 bis Abbildung 4-136 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Gesamt UE – Teilsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Gesamt UE – Teilsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

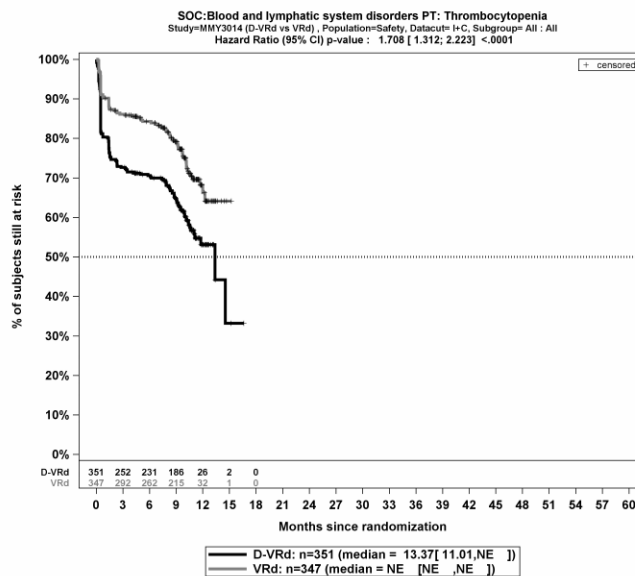
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

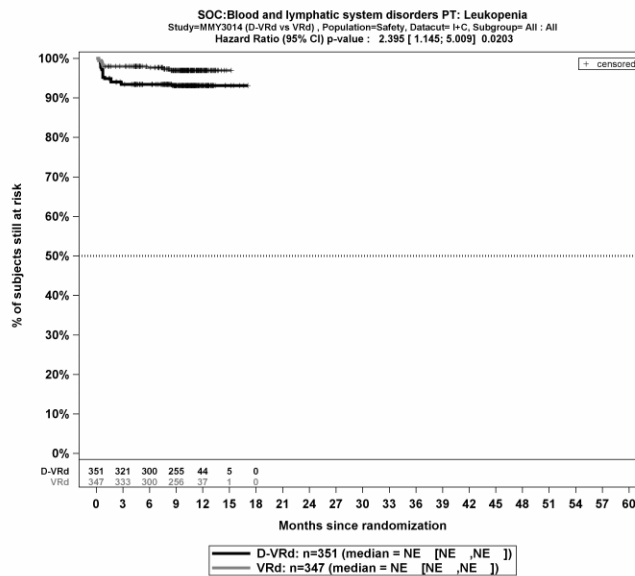
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

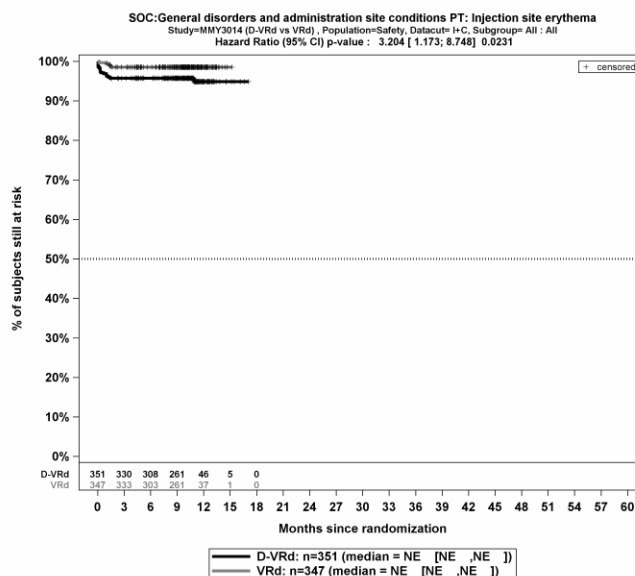
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

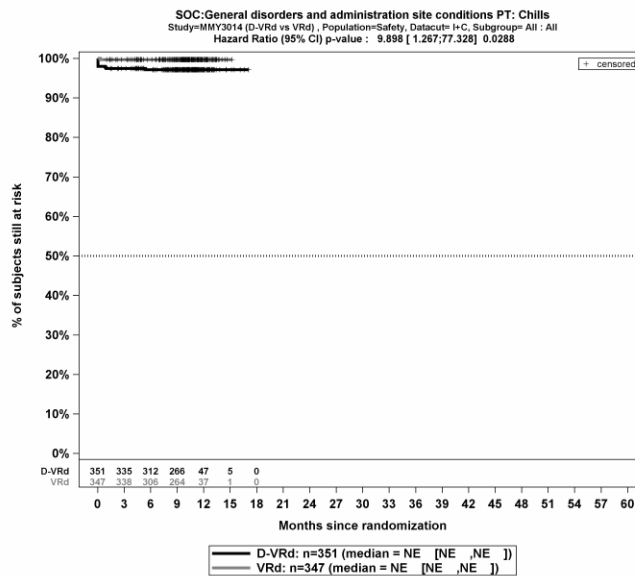
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

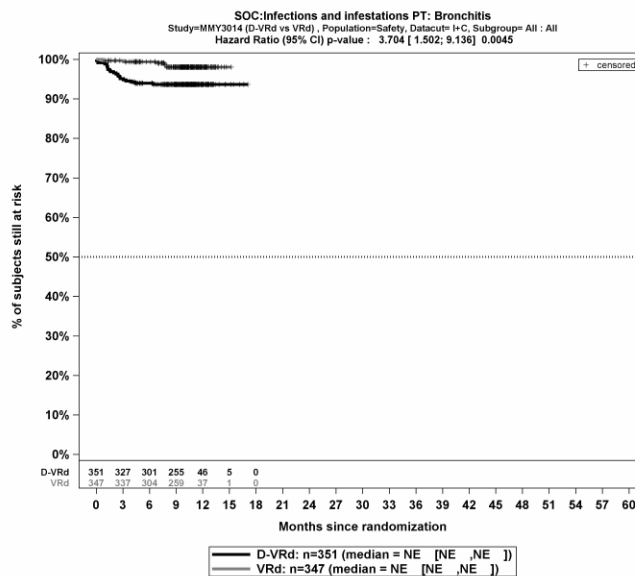
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



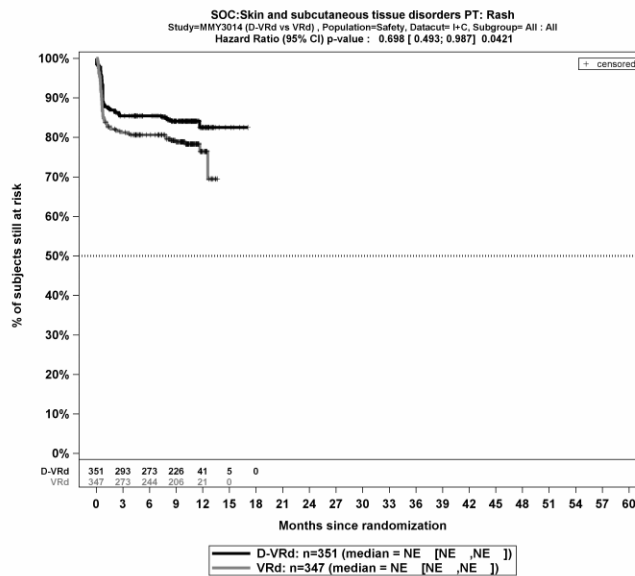
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

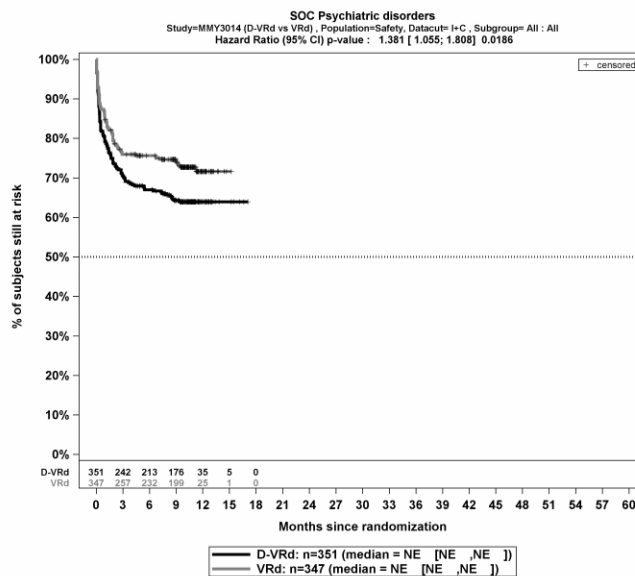
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

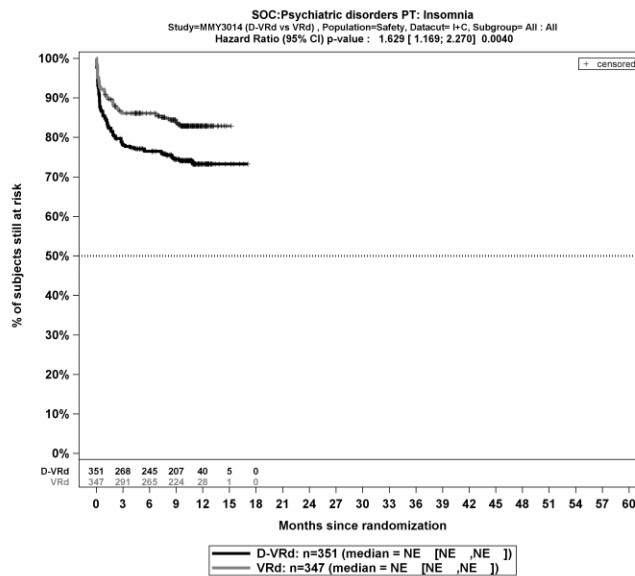
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

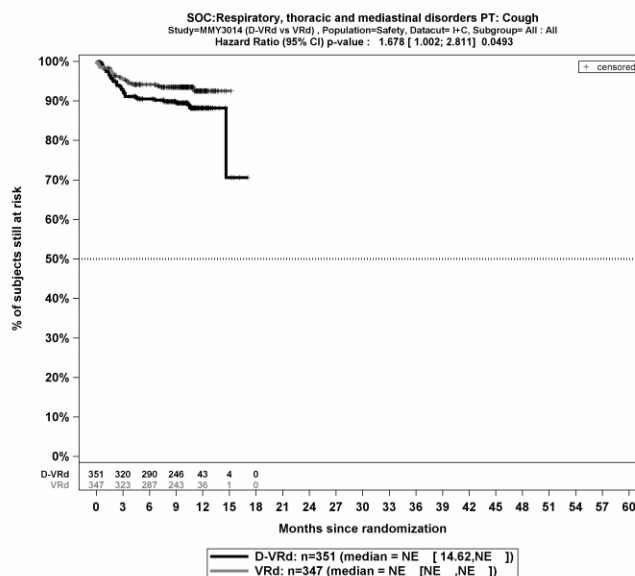
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

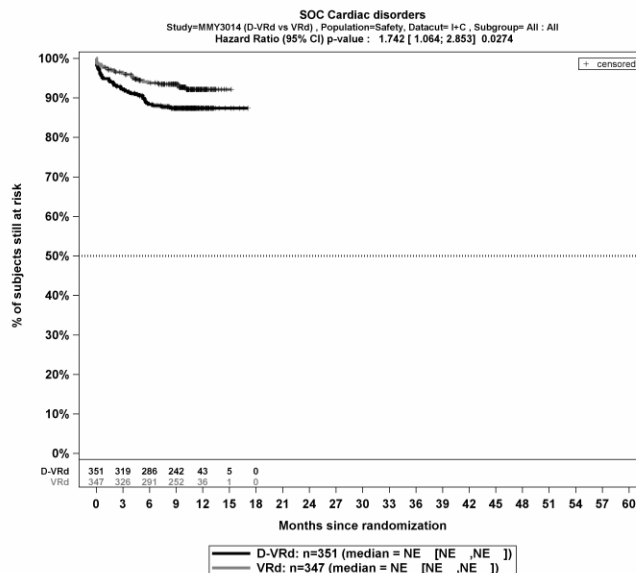
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* wurden die primären SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle primären SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert $<0,05$).

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

Gesamtsequenz

Tabelle 4-109: Ergebnisse für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz*, 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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	261/351 (74,4%)	7,59 [4,93; 9,00]	213/347 (61,4%)	15,64 [12,52; 20,07]	1,83 [1,32; 2,53] p=0,0002	1,21 [1,09; 1,34] p=0,0003	13,00% [6,10%; 19,90%] p=0,0002	1,54 [1,29; 1,85] p<0,0001
Neutropenie	218/351 (62,1%)	12,22 [10,05; 16,59]	177/347 (51,0%)	24,90 [20,70; 33,94]	1,57 [1,16; 2,12] p=0,0032	1,22 [1,07; 1,39] p=0,0035	11,10% [3,80%; 18,40%] p=0,0030	1,47 [1,20; 1,79] p=0,0002
Thrombozytopenie	102/351 (29,1%)	NA [NA; NA]	60/347 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,37; 2,82] p=0,0002	1,68 [1,27; 2,23] p=0,0003	11,80% [5,60%; 17,90%] p=0,0002	1,76 [1,28; 2,42] p=0,0005
Febrile Neutropenie	33/351 (9,4%)	NA [NA; NA]	35/347 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,56; 1,53] p=0,7683	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7677	-0,70% [-5,10%; 3,70%] p=0,7677	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6746
Anämie	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	22/347 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8424	0,94 [0,53; 1,67] p=0,8429	-0,40% [-3,90%; 3,20%] p=0,8427	0,89 [0,49; 1,62] p=0,7096
Lymphopenie	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,16; 11,01] p=0,0185	3,46 [1,15; 10,39] p=0,0273	2,8% [0,5%; 5,2%] p=0,0173	3,25 [1,07; 9,89] p=0,0377
Leukopenie	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,82; 5,85] p=0,1089	2,14 [0,83; 5,54] p=0,1171	2,00% [-0,40%; 4,40%] p=0,1068	2,03 [0,77; 5,33] p=0,1530

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	124/351 (35,3%)	NA [NA; NA]	97/347 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [1,02; 1,94] p=0,0357	1,26 [1,01; 1,58] p=0,0367	7,40% [0,50%; 14,30%] p=0,0349	1,19 [0,91; 1,55] p=0,2017
Pneumonie	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	21/347 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,05; 3,20] p=0,0321	1,74 [1,04; 2,91] p=0,0344	4,50% [0,40%; 8,60%] p=0,0308	1,66 [0,97; 2,84] p=0,0642
COVID-19	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,60 [0,92; 7,35] p=0,0609	2,58 [0,92; 7,22] p=0,0720	2,30% [-0,10%; 4,60%] p=0,0594	2,26 [0,81; 6,36] p=0,1215
COVID-19- Lungenentzündung	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,68; 5,96] p=0,1995	1,99 [0,68; 5,77] p=0,2084	1,40% [-0,70%; 3,50%] p=0,1968	1,82 [0,62; 5,33] p=0,2775
Sepsis	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,28; 1,79] p=0,4657	0,72 [0,29; 1,76] p=0,4672	-0,90% [-3,30%; 1,50%] p=0,4645	0,68 [0,28; 1,71] p=0,4157
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	82/351 (23,4%)	NA [NA; NA]	68/347 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,87; 1,78] p=0,2280	1,19 [0,89; 1,59] p=0,2313	3,80% [-2,40%; 9,90%] p=0,2304	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5625
Diarrhö	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,83; 2,35] p=0,2071	1,35 [0,84; 2,18] p=0,2081	2,80% [-1,50%; 7,10%] p=0,2053	1,20 [0,73; 1,97] p=0,4737
Stomatitis	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,55; 1,94] p=0,9097	1,03 [0,57; 1,88] p=0,9100	0,20% [-3,30%; 3,70%] p=0,9103	0,99 [0,54; 1,82] p=0,9710
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	46/351 (13,1%)	NA [NA; NA]	35/347 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,84; 2,13] p=0,2227	1,29 [0,85; 1,96] p=0,2247	3,00% [-1,80%; 7,70%] p=0,2218	1,24 [0,80; 1,92] p=0,3403

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Periphere sensorische Neuropathie	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,50; 2,22] p=0,8947	1,05 [0,51; 2,14] p=0,8947	0,20% [-2,80%; 3,20%] p=0,8945	0,99 [0,48; 2,04] p=0,9709
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	42/351 (12,0%)	NA [NA; NA]	41/347 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9502	1,01 [0,68; 1,52] p=0,9502	0,20% [-4,70%; 5,00%] p=0,9502	0,96 [0,62; 1,47] p=0,8370
Asthenie	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,55; 3,19] p=0,5295	1,31 [0,56; 3,07] p=0,5297	0,80% [-1,70%; 3,30%] p=0,5282	1,22 [0,51; 2,90] p=0,6508
Ermüdung	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,24; 1,19] p=0,1209	0,55 [0,26; 1,18] p=0,1265	-2,30% [-5,20%; 0,60%] p=0,1204	0,52 [0,24; 1,13] p=0,0969
Untersuchungen								
Gesamte SOC	30/351 (8,5%)	NA [NA; NA]	32/347 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,55; 1,55] p=0,7536	0,93 [0,57; 1,49] p=0,7533	-0,70% [-4,90%; 3,50%] p=0,7531	0,87 [0,53; 1,43] p=0,5772
Alaninaminotransferase erhöht	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,50; 1,93] p=0,9675	0,99 [0,52; 1,87] p=0,9674	-0,10% [-3,30%; 3,20%] p=0,9674	0,92 [0,48; 1,78] p=0,8126
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,21; 1,32] p=0,1626	0,53 [0,21; 1,31] p=0,1704	-1,80% [-4,30%; 0,70%] p=0,1628	0,50 [0,20; 1,25] p=0,1384
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	28/351 (8,0%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,78; 2,56] p=0,2505	1,38 [0,79; 2,42] p=0,2536	2,20% [-1,60%; 6,00%] p=0,2497	1,26 [0,71; 2,24] p=0,4293
Lungenembolie	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,60; 4,63] p=0,3252	1,65 [0,60; 4,50] p=0,3300	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3231	1,53 [0,55; 4,21] p=0,4124

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	26/351 (7,4%)	NA [NA; NA]	32/347 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3887	0,81 [0,49; 1,32] p=0,3887	-1,80% [-5,90%; 2,30%] p=0,3880	0,76 [0,45; 1,28] p=0,3047
Hypokaliämie	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,22; 1,46] p=0,2370	0,58 [0,23; 1,45] p=0,2422	-1,50% [-3,90%; 1,00%] p=0,2365	0,48 [0,19; 1,24] p=0,1315
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	25/351 (7,1%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,52; 1,60] p=0,7338	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7332	-0,70% [-4,60%; 3,20%] p=0,7334	0,85 [0,49; 1,47] p=0,5694
Ausschlag	9/351 (2,6%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,23; 1,16] p=0,1028	0,52 [0,24; 1,16] p=0,1092	-2,30% [-5,20%; 0,50%] p=0,1029	0,49 [0,22; 1,10] p=0,0848
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	24/351 (6,8%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,01; 4,16] p=0,0433	1,98 [1,01; 3,90] p=0,0482	3,40% [0,10%; 6,70%] p=0,0423	1,86 [0,93; 3,72] p=0,0806
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	24/351 (6,8%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,68; 2,35] p=0,4568	1,25 [0,70; 2,24] p=0,4570	1,40% [-2,20%; 4,90%] p=0,4554	1,21 [0,66; 2,20] p=0,5446
Hypertonie	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,60; 4,65] p=0,3202	1,65 [0,61; 4,48] p=0,3252	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3192	1,54 [0,56; 4,25] p=0,4021
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,95 [0,93; 4,11] p=0,0741	1,89 [0,93; 3,87] p=0,0794	2,80% [-0,30%; 5,90%] p=0,0727	1,73 [0,83; 3,59] p=0,1433

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

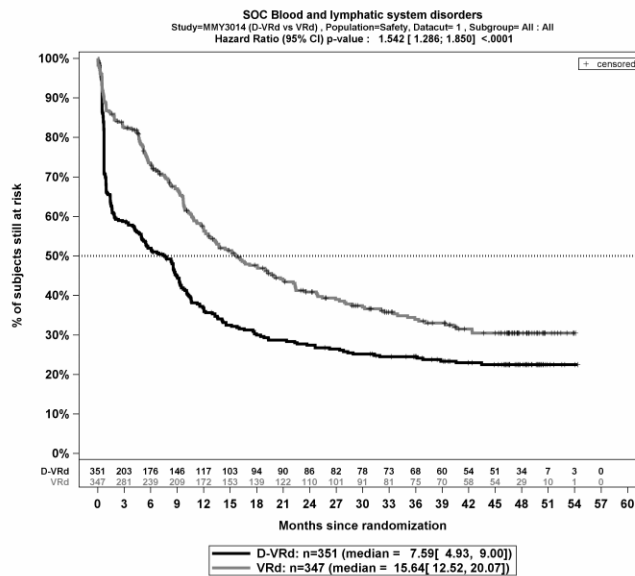
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) Gesamtsequenz	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,58; 2,07] p=0,7791	1,09 [0,60; 1,99] p=0,7795	0,50% [-3,00%; 4,00%] p=0,7798	1,06 [0,57; 1,97] p=0,8519
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,67; 2,92] p=0,3704	1,37 [0,69; 2,75] p=0,3716	1,40% [-1,60%; 4,40%] p=0,3684	1,06 [0,52; 2,17] p=0,8737
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,49; 2,30] p=0,8671	1,06 [0,51; 2,23] p=0,8669	0,20% [-2,60%; 3,10%] p=0,8669	0,92 [0,43; 1,97] p=0,8289
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,35; 1,45] p=0,3499	0,73 [0,37; 1,43] p=0,3524	-1,50% [-4,60%; 1,60%] p=0,3503	0,65 [0,32; 1,29] p=0,2163
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,83 [1,32; 2,53]; p=0,0002, RR=1,21 [1,09; 1,34]; p=0,0003), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,54 [1,29; 1,85]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=1,57 [1,16; 2,12]; p=0,0032, RR=1,22 [1,07; 1,39]; p=0,0035), *Thrombozytopenie* (OR=1,97 [1,37; 2,82]; p=0,0002, RR=1,68 [1,27; 2,23]; p=0,0003), *Lymphopenie* (OR=3,58 [1,16; 11,01]; p=0,0185, RR=3,46 [1,15; 10,39]; p=0,0273). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=1,47 [1,20; 1,79]; p=0,0002), *Thrombozytopenie* (HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005), *Lymphopenie* (HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,41 [1,02; 1,94]; p=0,0357, RR=1,26 [1,01; 1,58]; p=0,0367). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=1,83 [1,05; 3,20]; p=0,0321, RR=1,74 [1,04; 2,91]; p=0,0344).

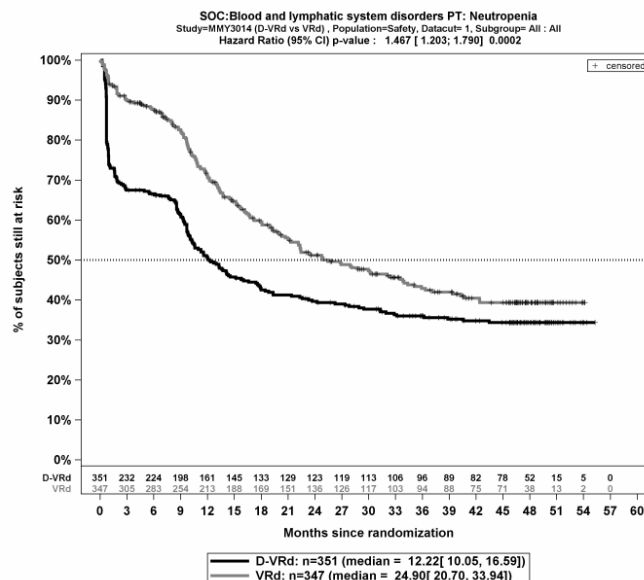
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Herzkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,05 [1,01; 4,16]; p=0,0433, RR=1,98 [1,01; 3,90]; p=0,0482). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Abbildung 4-137 bis Abbildung 4-140 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.



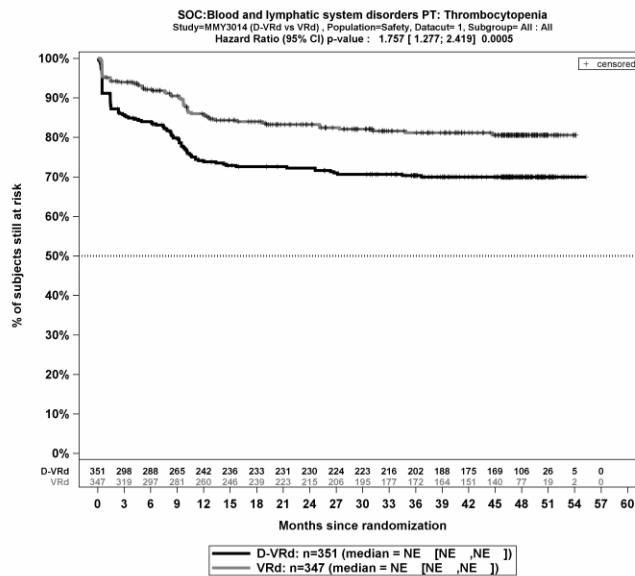
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



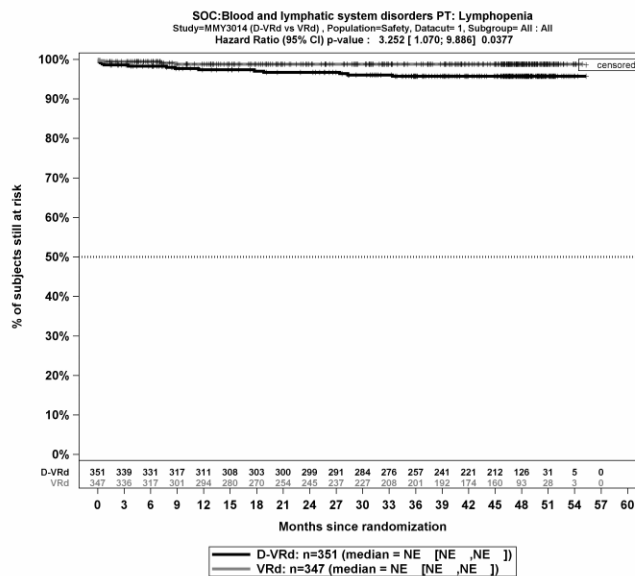
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – PT *Thrombozytopenie* – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – PT *Lymphopenie* – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-110: Ergebnisse für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz*, 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

Schwere UE Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	204/351 (58,1%)	7,39 [4,93; 8,90]	131/347 (37,8%)	NA [11,73; NA]	2,30 [1,70; 3,12] p<0,0001	1,54 [1,31; 1,81] p<0,0001	20,40% [13,10%; 27,60%] p<0,0001	1,91 [1,53; 2,38] p<0,0001
Neutropenie	148/351 (42,2%)	NA [10,97; NA]	74/347 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,93; 3,75] p<0,0001	1,98 [1,56; 2,50] p<0,0001	20,80% [14,10%; 27,50%] p<0,0001	2,37 [1,79; 3,14] p<0,0001
Thrombozytopenie	92/351 (26,2%)	14,52 [13,37; NA]	47/347 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,54; 3,35] p<0,0001	1,94 [1,41; 2,67] p<0,0001	12,70% [6,80%; 18,50%] p<0,0001	2,02 [1,42; 2,88] p<0,0001
Febrile Neutropenie	29/351 (8,3%)	NA [NA; NA]	32/347 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,52; 1,50] p=0,6600	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6590	-0,90% [-5,10%; 3,20%] p=0,6589	0,88 [0,53; 1,46] p=0,6284
Anämie	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,48; 1,83] p=0,8393	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8396	-0,30% [-3,60%; 2,90%] p=0,8394	0,92 [0,48; 1,75] p=0,7875
Leukopenie	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,70 [1,24; 26,23] p=0,0125	5,44 [1,22; 24,23] p=0,0264	2,60% [0,60%; 4,50%] p=0,0114	5,40 [1,20; 24,36] p=0,0283
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	77/351 (21,9%)	NA [NA; NA]	75/347 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9235	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9232	0,30% [-5,80%; 6,40%] p=0,9231	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9974

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

Schwere UE Teilsequenz	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
Pneumonie	25/351 (7,1%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,93; 3,56] p=0,0765	1,76 [0,93; 3,33] p=0,0808	3,10% [-0,30%; 6,50%] p=0,0753	1,76 [0,92; 3,39] p=0,0895
Sepsis	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,45] p=0,2110	0,54 [0,20; 1,44] p=0,2174	-1,50% [-3,70%; 0,80%] p=0,2096	0,53 [0,20; 1,44] p=0,2122
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	50/351 (14,2%)	NA [NA; NA]	59/347 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,54; 1,22] p=0,3176	0,84 [0,59; 1,19] p=0,3204	-2,80% [-8,20%; 2,70%] p=0,3201	0,81 [0,55; 1,17] p=0,2592
Stomatitis	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9048	1,04 [0,56; 1,91] p=0,9052	0,20% [-3,20%; 3,60%] p=0,9055	1,01 [0,54; 1,90] p=0,9671
Diarrhö	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,26; 1,19] p=0,1290	0,57 [0,28; 1,19] p=0,1346	-2,30% [-5,40%; 0,70%] p=0,1292	0,56 [0,26; 1,17] p=0,1212
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	35/351 (10,0%)	NA [NA; NA]	28/347 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,75; 2,11] p=0,3895	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3912	1,90% [-2,40%; 6,10%] p=0,3892	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4173
Periphere sensorische Neuropathie	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,48; 2,37] p=0,8802	1,06 [0,49; 2,29] p=0,8800	0,20% [-2,50%; 3,00%] p=0,8798	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9485
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	27/351 (7,7%)	NA [NA; NA]	34/347 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,45; 1,30] p=0,3207	0,78 [0,48; 1,27] p=0,3212	-2,10% [-6,30%; 2,10%] p=0,3196	0,76 [0,46; 1,27] p=0,2969
Ermüdung	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,06; 0,72] p=0,0065	0,21 [0,06; 0,73] p=0,0140	-3,20% [-5,50%; -0,90%] p=0,0064	0,21 [0,06; 0,72] p=0,0132

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

Schwere UE <i>Teilsequenz</i>	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
Untersuchungen								
Gesamte SOC	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	24/347 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,49; 1,64] p=0,7270	0,91 [0,52; 1,58] p=0,7263	-0,70% [-4,30%; 3,00%] p=0,7260	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6894
Alaninaminotransferase erhöht	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,44; 1,93] p=0,8189	0,92 [0,45; 1,88] p=0,8187	-0,30% [-3,30%; 2,60%] p=0,8184	0,91 [0,44; 1,89] p=0,8004
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3527	0,77 [0,45; 1,33] p=0,3526	-1,80% [-5,50%; 2,00%] p=0,3514	0,76 [0,43; 1,35] p=0,3496
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,54; 2,02] p=0,8999	1,04 [0,56; 1,95] p=0,9002	0,20% [-3,10%; 3,60%] p=0,9003	1,03 [0,54; 1,96] p=0,9360
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5075	1,25 [0,65; 2,42] p=0,5078	1,10% [-2,10%; 4,30%] p=0,5066	1,24 [0,63; 2,44] p=0,5372
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,91; 4,60] p=0,0795	1,99 [0,91; 4,35] p=0,0866	2,60% [-0,30%; 5,40%] p=0,0790	1,98 [0,89; 4,41] p=0,0940
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,62; 2,72] p=0,4831	1,29 [0,63; 2,62] p=0,4854	1,10% [-1,90%; 4,10%] p=0,4828	1,27 [0,61; 2,61] p=0,5227

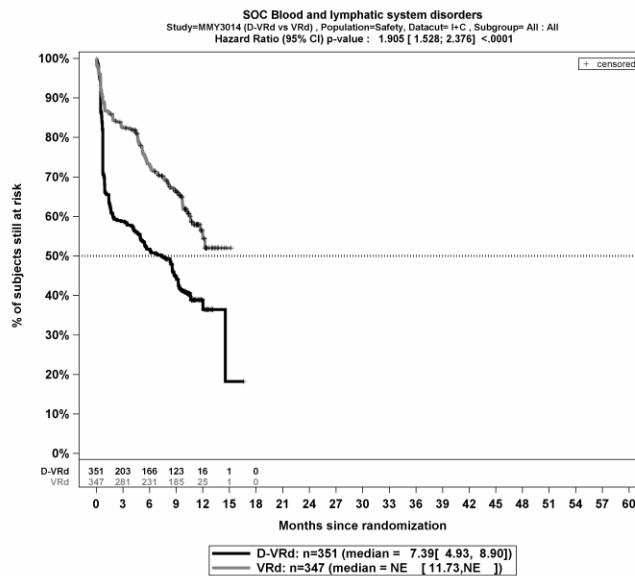
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere UE <i>Teilsequenz</i>	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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,34; 1,37] p=0,2762	0,69 [0,36; 1,35] p=0,2791	-1,80% [-5,00%; 1,40%] p=0,2766	0,68 [0,35; 1,35] p=0,2768
Ausschlag	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1661	0,53 [0,21; 1,32] p=0,1741	-1,80% [-4,20%; 0,70%] p=0,1672	0,52 [0,21; 1,31] p=0,1657
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,19; 1,21] p=0,1119	0,49 [0,20; 1,20] p=0,1201	-2,10% [-4,60%; 0,50%] p=0,1120	0,48 [0,19; 1,19] p=0,1136
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,30 [1,70; 3,12]; $p < 0,0001$, RR=1,54 [1,31; 1,81]; $p < 0,0001$), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,91 [1,53; 2,38]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Neutropenie* (OR=2,69 [1,93; 3,75]; $p < 0,0001$, RR=1,98 [1,56; 2,50]; $p < 0,0001$), *Thrombozytopenie* (OR=2,27 [1,54; 3,35]; $p < 0,0001$, RR=1,94 [1,41; 2,67]; $p < 0,0001$), *Leukopenie* (OR=5,70 [1,24; 26,23]; $p = 0,0125$, RR=5,44 [1,22; 24,23]; $p = 0,0264$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=2,37 [1,79; 3,14]; $p < 0,0001$), *Thrombozytopenie* (HR=2,02 [1,42; 2,88]; $p < 0,0001$), *Leukopenie* (HR=5,40 [1,20; 24,36]; $p = 0,0283$).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Ermüdung* (OR=0,20 [0,06; 0,72]; $p = 0,0065$, RR=0,21 [0,06; 0,73]; $p = 0,0140$). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Ermüdung* (HR=0,21 [0,06; 0,72]; $p = 0,0132$).

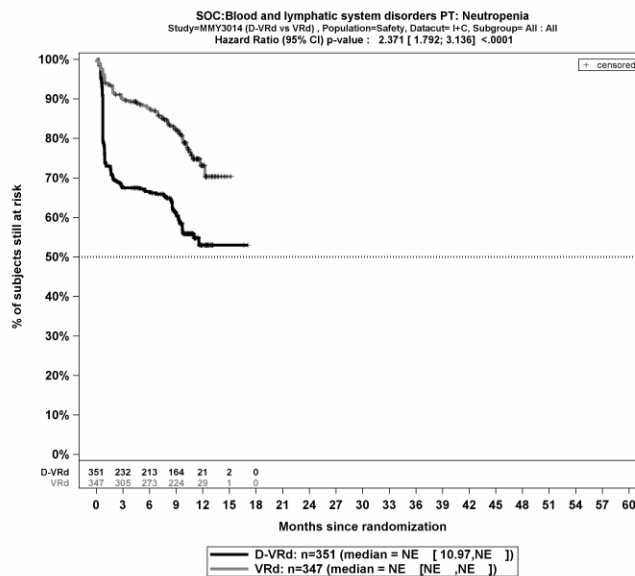
Die Abbildung 4-141 bis Abbildung 4-145 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

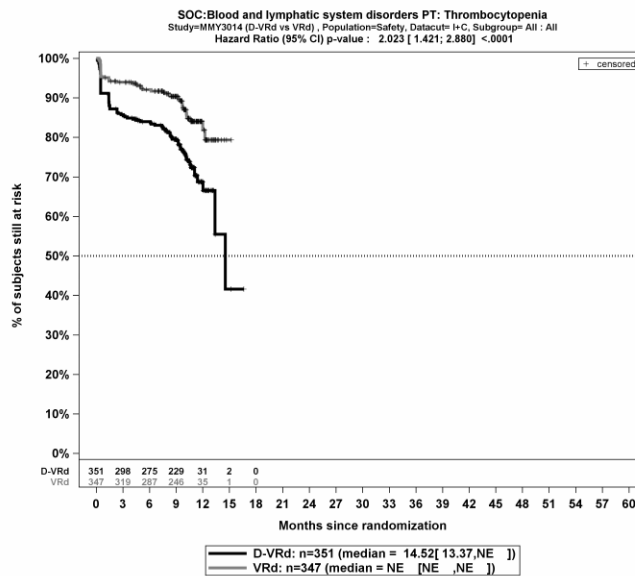
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

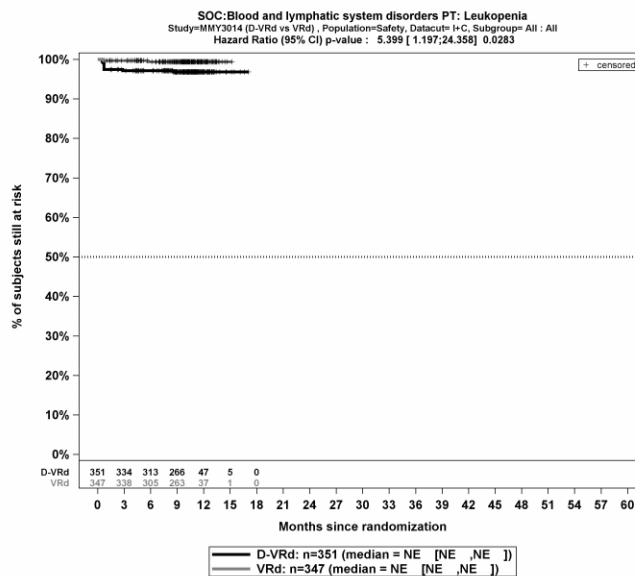
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – PT *Neutropenie* – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



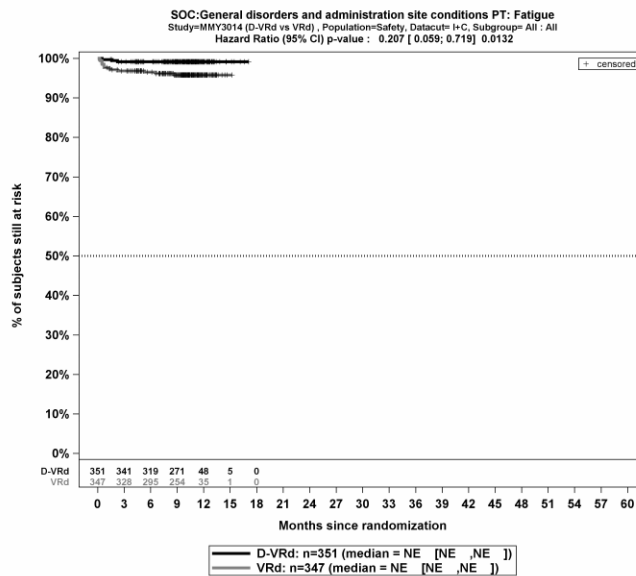
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – PT *Thrombozytopenie* – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* – PT *Leukopenie* – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* – PT *Ermüdung* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* wurden die primären SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle primären SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert <0,05).

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

Gesamtsequenz

Tabelle 4-111: Ergebnisse für *Schwerwiegende UE – Gesamtsequenz*, 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 UE <i>Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	123/351 (35,0%)	NA [NA; NA]	95/347 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [1,04; 1,98] p=0,0291	1,28 [1,02; 1,60] p=0,0299	7,60% [0,80%; 14,50%] p=0,0282	1,19 [0,91; 1,56] p=0,1959
Pneumonie	40/351 (11,4%)	NA [NA; NA]	21/347 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,15; 3,47] p=0,0128	1,88 [1,13; 3,12] p=0,0144	5,30% [1,20%; 9,50%] p=0,0119	1,76 [1,04; 2,99] p=0,0360
COVID-19	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,82; 5,71] p=0,1110	2,14 [0,82; 5,63] p=0,1220	2,00% [-0,40%; 4,40%] p=0,1105	1,95 [0,74; 5,14] p=0,1770
COVID-19- Lungenentzündung	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,76; 6,47] p=0,1355	2,18 [0,76; 6,25] p=0,1457	1,70% [-0,50%; 3,90%] p=0,1328	1,97 [0,68; 5,68] p=0,2113
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem								
Gesamte SOC	24/351 (6,8%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,71; 2,52] p=0,3592	1,32 [0,73; 2,39] p=0,3606	1,70% [-1,90%; 5,20%] p=0,3580	1,26 [0,68; 2,33] p=0,4571
Febrile Neutropenie	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,49; 2,02] p=0,9759	0,99 [0,50; 1,94] p=0,9758	0,00% [-3,10%; 3,00%] p=0,9758	0,97 [0,49; 1,95] p=0,9439
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	23/351 (6,6%)	NA [NA; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,54; 1,79] p=0,9628	0,99 [0,56; 1,72] p=0,9628	-0,10% [-3,80%; 3,60%] p=0,9628	0,92 [0,52; 1,64] p=0,7737

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

Schwerwiegende UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	23/351 (6,6%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,95; 3,96] p=0,0628	1,89 [0,95; 3,76] p=0,0690	3,10% [-0,20%; 6,30%] p=0,0621	1,70 [0,84; 3,41] p=0,1396
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,86; 3,66] p=0,1170	1,73 [0,86; 3,45] p=0,1220	2,50% [-0,60%; 5,70%] p=0,1159	1,63 [0,80; 3,32] p=0,1772
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,70; 3,02] p=0,3078	1,43 [0,72; 2,83] p=0,3096	1,60% [-1,50%; 4,70%] p=0,3054	1,35 [0,67; 2,73] p=0,4069
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	21/347 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,41; 1,52] p=0,4693	0,80 [0,43; 1,48] p=0,4700	-1,20% [-4,60%; 2,10%] p=0,4687	0,76 [0,40; 1,44] p=0,3930
Fieber	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,37; 1,67] p=0,5350	0,80 [0,39; 1,63] p=0,5354	-0,90% [-3,90%; 2,00%] p=0,5344	0,78 [0,37; 1,62] p=0,5028
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,54; 2,47] p=0,7131	1,15 [0,55; 2,37] p=0,7133	0,50% [-2,40%; 3,40%] p=0,7128	0,86 [0,41; 1,82] p=0,6947
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,48; 2,39] p=0,8621	1,07 [0,49; 2,32] p=0,8617	0,20% [-2,50%; 3,00%] p=0,8616	0,92 [0,42; 2,04] p=0,8411

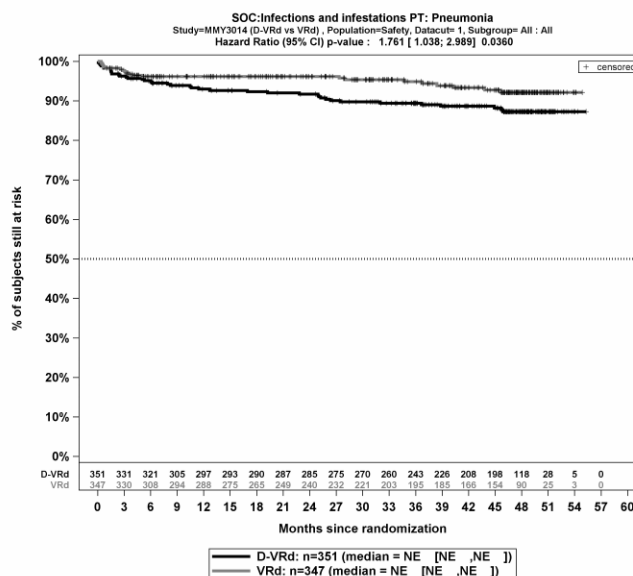
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwerwiegende UE <i>Gesamtsequenz</i>	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
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,56; 2,93] p=0,5628	1,27 [0,56; 2,88] p=0,5664	0,80% [-1,90%; 3,40%] p=0,5645	1,25 [0,55; 2,85] p=0,5992
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,03 [0,97; 9,46] p=0,0456	2,97 [0,97; 9,13] p=0,0574	2,30% [0,10%; 4,50%] p=0,0442	2,61 [0,84; 8,12] p=0,0977
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,53; 3,78] p=0,4798	1,41 [0,54; 3,67] p=0,4820	0,80% [-1,50%; 3,10%] p=0,4785	1,17 [0,44; 3,09] p=0,7540
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,30; 2,00] p=0,6044	0,79 [0,32; 1,96] p=0,6038	-0,60% [-3,00%; 1,70%] p=0,6034	0,74 [0,29; 1,88] p=0,5270
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 28 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen *Schwerwiegende UE – Gesamtsequenz* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,43 [1,04; 1,98]; p=0,0291, RR=1,28 [1,02; 1,60]; p=0,0299). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Pneumonie* (OR=2,00 [1,15; 3,47]; p=0,0128, RR=1,88 [1,13; 3,12]; p=0,0144). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Pneumonie* (HR=1,76 [1,04; 2,99]; p=0,0360).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,03 [0,97; 9,46]; p=0,0456, RR=2,97 [0,97; 9,13]; p=0,0574). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Abbildung 4-146 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-112: Ergebnisse für *Schwerwiegende UE – Teilsequenz*, 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 UE <i>Teilsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	68/351 (19,4%)	NA [NA; NA]	71/347 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7097	0,94 [0,70; 1,27] p=0,7088	-1,10% [-7,00%; 4,80%] p=0,7086	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6776
Pneumonie	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,80; 3,32] p=0,1726	1,59 [0,81; 3,12] p=0,1762	2,20% [-1,00%; 5,40%] p=0,1707	1,58 [0,79; 3,15] p=0,1978
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,63; 2,63] p=0,4921	1,27 [0,64; 2,52] p=0,4929	1,10% [-2,00%; 4,20%] p=0,4908	1,28 [0,63; 2,57] p=0,4942
Febrile Neutropenie	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,46; 2,11] p=0,9768	0,99 [0,48; 2,04] p=0,9767	0,00% [-2,90%; 2,90%] p=0,9767	0,99 [0,47; 2,08] p=0,9815
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,72; 3,90] p=0,2216	1,65 [0,73; 3,69] p=0,2261	1,70% [-1,00%; 4,40%] p=0,2205	1,66 [0,72; 3,79] p=0,2313
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,34; 1,45] p=0,3357	0,71 [0,35; 1,43] p=0,3378	-1,50% [-4,60%; 1,60%] p=0,3350	0,70 [0,34; 1,43] p=0,3249

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

Schwerwiegende UE <i>Teilsequenz</i>	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
Fieber	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,41; 2,01] p=0,8019	0,91 [0,42; 1,96] p=0,8016	-0,40% [-3,10%; 2,40%] p=0,8014	0,90 [0,41; 1,98] p=0,7986
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,60; 3,41] p=0,4123	1,42 [0,61; 3,28] p=0,4138	1,10% [-1,50%; 3,70%] p=0,4098	1,42 [0,61; 3,32] p=0,4184
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,29; 1,28] p=0,1856	0,62 [0,31; 1,26] p=0,1899	-2,10% [-5,10%; 1,00%] p=0,1852	0,61 [0,29; 1,25] p=0,1768
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,84; 6,78] p=0,0932	2,35 [0,83; 6,67] p=0,1072	1,90% [-0,30%; 4,20%] p=0,0937	2,34 [0,82; 6,65] p=0,1102
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,48; 3,13] p=0,6691	1,22 [0,49; 3,07] p=0,6706	0,50% [-1,80%; 2,90%] p=0,6698	1,22 [0,48; 3,09] p=0,6750

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

Schwerwiegende UE <i>Teilsequenz</i>	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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – Teilsequenz* für keine SOC oder PT ein signifikanter Unterschied. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – Teilsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* wurden die primären SOC und die jeweiligen PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert $< 0,05$).

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

GesamtsequenzTabelle 4-113: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Gesamtsequenz ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	42/351 (12,0%)	NA [NA; NA]	33/347 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,80; 2,07] p=0,3044	1,25 [0,81; 1,93] p=0,3069	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3055	1,18 [0,75; 1,86] p=0,4806
Periphere sensorische Neuropathie	25/351 (7,1%)	NA [NA; NA]	24/347 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,57; 1,83] p=0,9320	1,02 [0,60; 1,75] p=0,9320	0,20% [-3,60%; 4,00%] p=0,9320	0,95 [0,54; 1,67] p=0,8574
Periphere motorische Neuropathie	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,39; 6,96] p=0,4908	1,64 [0,40; 6,78] p=0,4941	0,60% [-1,00%; 2,10%] p=0,4893	1,57 [0,38; 6,59] p=0,5343
Periphere sensomotorische Neuropathie	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,45; 37,04] p=0,1766	4,00 [0,45; 35,34] p=0,2124	0,90% [-0,40%; 2,10%] p=0,1753	3,88 [0,43; 34,76] p=0,2248
Neuralgie	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,04 [0,31; 29,62] p=0,3147	3,00 [0,32; 28,50] p=0,3388	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3133	2,83 [0,29; 27,20] p=0,3688
Ischämischer Schlaganfall	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,60% [-0,20%; 1,30%] p=0,1582	NA [NA; NA]
Schwindelgefühl	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1560	NA [NA; NA]
Auf der Intensivstation erworbene Schwäche	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA]

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Periphere Neuropathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,12] p=0,9764	0,96 [0,06; 14,91] p=0,9764	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9765	0,84 [0,05; 13,52] p=0,9038
Neurotoxizität	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA
Subarachnoidalblutung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Allodynie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Apoplektischer Insult	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,09] p=0,9758	0,96 [0,06; 14,87] p=0,9758	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9759	0,69 [0,04; 11,17] p=0,7940
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Aufmerksamkeitsstörungen	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Geschmacksstörung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Kopfschmerz	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Lähmung des VI. Hirnnervs	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Intrakranielle Blutung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,82; 3,74] p=0,1428	1,71 [0,83; 3,54] p=0,1480	2,30% [-0,70%; 5,30%] p=0,1415	1,40 [0,66; 2,95] p=0,3767
Diarrhö	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,67; 3,67] p=0,3010	1,54 [0,68; 3,50] p=0,3043	1,40% [-1,20%; 4,00%] p=0,2992	1,22 [0,53; 2,83] p=0,6390
Kolitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Dyspepsie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Enteritis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Gastrointestinale Schmerzen	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Übelkeit	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Pankreatitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,06; 15,70] p=0,9940	0,99 [0,06; 15,59] p=0,9940	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9940	0,93 [0,06; 14,83] p=0,9569
Erbrechen	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Gastrointestinale Toxizität	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,12; 7,35] p=0,0214	2,81 [1,11; 7,05] p=0,0284	3,10% [0,50%; 5,80%] p=0,0207	2,45 [0,96; 6,22] p=0,0599
Asthenie	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [0,50%; 3,50%] p=0,0075	NA [NA; NA] NA
Ermüdung	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,49; 8,04] p=0,3236	1,97 [0,50; 7,75] p=0,3330	0,80% [-0,80%; 2,50%] p=0,3227	1,85 [0,46; 7,43] p=0,3830
Fieber	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1571	NA [NA; NA] NA
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,95 [0,06; 15,18] p=0,9708
Grippeähnliche Erkrankung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Generalisiertes Ödem	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Unwohlsein	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9984
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,72; 3,92] p=0,2249	1,64 [0,73; 3,68] p=0,2292	1,70% [-1,00%; 4,30%] p=0,2226	1,37 [0,60; 3,15] p=0,4551

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
COVID-19-Lungenentzündung	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,95 [0,44; 35,13] p=0,1875	3,92 [0,43; 35,73] p=0,2250	0,80% [-0,40%; 2,10%] p=0,1850	3,57 [0,40; 32,21] p=0,2566
Pneumonie durch Pneumokokken	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1571	NA [NA; NA] NA
Sepsis	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1560	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,78] p=0,9973	1,00 [0,07; 15,50] p=0,9973	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9973	1,00 [0,06; 16,07] p=0,9973
Urosepsis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Chorioretinitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Clostridium difficile-Kolitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,19] p=0,1734	0,25 [0,03; 2,19] p=0,2099	-0,90% [-2,10%; 0,40%] p=0,1755	0,17 [0,02; 1,57] p=0,1190
Pneumonie durch Legionella	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Respiratorische Synzytial-Virus-Infektion	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Gesamtsequenz</i>	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
COVID-19	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Infektion	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Meningitis durch Kryptokokken	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,62; 3,05] p=0,4364	1,35 [0,63; 2,89] p=0,4373	1,10% [-1,70%; 3,90%] p=0,4345	1,03 [0,47; 2,25] p=0,9372
Myelodysplastisches Syndrom	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,36; 10,82] p=0,4275	1,96 [0,36; 10,62] p=0,4360	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,4258	1,49 [0,27; 8,16] p=0,6463
Plattenepithelkarzinom	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1560	NA [NA; NA] NA
Akute myeloische Leukämie	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,14; 7,23] p=0,9938	1,01 [0,14; 7,16] p=0,9938	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9938	0,90 [0,13; 6,38] p=0,9130
Prostatakarzinom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,88] p=0,9880	0,98 [0,06; 15,42] p=0,9879	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9879	0,62 [0,04; 9,92] p=0,7352
Rektales Adenokarzinom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Akute lymphatische Leukämie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,05; 5,46] p=0,5607	0,50 [0,05; 5,37] p=0,5690	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5640	0,34 [0,03; 3,85] p=0,3863

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Brustkrebs	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Kutanes T-Zell-Lymphom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Bösartiges Melanom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,06; 15,94] p=0,9940	0,99 [0,06; 16,05] p=0,9940	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9940	0,76 [0,05; 12,21] p=0,8456
Phaeochromozytom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Adenokarzinom des Kolons	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9984
Neubildung der Brustdrüse	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	18/347 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,37; 1,55] p=0,4486	0,77 [0,39; 1,52] p=0,4483	-1,20% [-4,30%; 1,90%] p=0,4474	0,67 [0,33; 1,36] p=0,2685
Neutropenie	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,26; 1,62] p=0,3575	0,66 [0,27; 1,60] p=0,3604	-1,20% [-3,60%; 1,30%] p=0,3564	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2485
Thrombozytopenie	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,14] p=0,8212	1,12 [0,41; 3,04] p=0,8209	0,20% [-1,90%; 2,40%] p=0,8212	0,96 [0,35; 2,67] p=0,9441

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Anämie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-1,80%; 0,10%] p=0,0814	NA [NA; NA] p=0,9956
Febrile Knochenmarksaplasie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
Febrile Neutropenie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984
Immunthrombozytopenie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984
Leukopenie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,40; 3,16] p=0,8281	1,12 [0,41; 3,04] p=0,8275	0,20% [-1,90%; 2,40%] p=0,8271	1,04 [0,38; 2,87] p=0,9405
Toxischer Hautausschlag	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,18; 21,90] p=0,5713	1,98 [0,18; 22,10] p=0,5794	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5701	1,61 [0,14; 18,00] p=0,6973
Ausschlag	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,17; 21,91] p=0,5801	1,96 [0,17; 22,14] p=0,5871	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5770	1,78 [0,16; 19,73] p=0,6364
Ausschlag mit Juckreiz	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Keratosi actinica	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Dermatitis exfoliativa generalisiert	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Atopische Dermatitis mit geröteter Haut	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3232	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodisäthesiesyndrom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA
Pruritus	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Ausschlag makulo-papulös	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,83] p=0,9818	0,97 [0,06; 16,18] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9817	0,91 [0,06; 14,59] p=0,9485
Stevens-Johnson-Syndrom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Urtikaria	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3103	NA [NA; NA] p=0,9984
Ekzem	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,51; 6,07] p=0,3683	1,74 [0,51; 5,92] p=0,3743	0,80% [-1,00%; 2,70%] p=0,3663	1,60 [0,47; 5,49] p=0,4544

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Muskelspasmen	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,25; 9,18] p=0,6524	1,50 [0,26; 8,84] p=0,6542	0,30% [-1,00%; 1,50%] p=0,6516	1,38 [0,23; 8,27] p=0,7249
Muskuläre Schwäche	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,18; 21,67] p=0,5674	1,98 [0,18; 21,55] p=0,5753	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5680	1,97 [0,18; 21,69] p=0,5809
Schmerz in einer Extremität	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3232	NA [NA; NA]
Weichteilnekrose	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA]
Myopathie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,41; 5,29] p=0,5475	1,47 [0,42; 5,20] p=0,5494	0,50% [-1,20%; 2,30%] p=0,5452	1,28 [0,36; 4,57] p=0,7023
Lungenembolie	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,95 [0,30; 28,57] p=0,3295	2,93 [0,30; 28,07] p=0,3518	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3256	2,50 [0,26; 24,18] p=0,4291
Dyspnoe	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA]
Lungenerkrankung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,06; 15,94] p=0,9940	0,99 [0,06; 16,05] p=0,9940	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9940	0,72 [0,04; 11,80] p=0,8180
Lungenödem	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA]

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Respiratorische Insuffizienz	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3232	NA [NA; NA] NA
Interstitielle Lungenerkrankung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
Pneumonitis	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,29; 6,01] p=0,7127	1,33 [0,29; 6,02] p=0,7147	0,30% [-1,20%; 1,70%] p=0,7118	1,25 [0,28; 5,59] p=0,7699
Orthostasesyndrom	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,30%] p=0,1582	NA [NA; NA] NA
Tiefe Beinvenenthrombose	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,89 [0,06; 14,19] p=0,9326
Vaskulitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA
Hitzewallung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9984
Hypotonie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,20; 4,94] p=0,9861	0,99 [0,20; 4,87] p=0,9861	0,00% [-1,40%; 1,40%] p=0,9860	0,92 [0,19; 4,60] p=0,9228

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Schlaflosigkeit	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1571	NA [NA; NA] NA
Depressivsymptom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Reizbarkeit	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Agitiertheit	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychose	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Substanzbedingte psychotische Störung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,09; 2,71] p=0,4080	0,50 [0,09; 2,69] p=0,4176	-0,60% [-2,00%; 0,80%] p=0,4090	0,44 [0,08; 2,43] p=0,3491
Vorhofflimmern	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,90 [0,06; 14,32] p=0,9373
Sinusbradykardie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Amyloidose des Herzens	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Herzstillstand	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Myokardinfarkt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,18; 22,02] p=0,5577	2,02 [0,18; 22,02] p=0,5657	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5581	2,01 [0,18; 22,20] p=0,5680
Oberschenkelfraktur	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Tibiafraktur	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
Fraktur eines Lendenwirbels	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,18; 22,20] p=0,5741	1,96 [0,18; 21,23] p=0,5806	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5723	1,51 [0,14; 16,81] p=0,7384
Appetit vermindert	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1571	NA [NA; NA] NA
Hypoglykämie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,18; 20,99] p=0,5744	1,94 [0,18; 20,57] p=0,5832	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5779	1,96 [0,18; 21,56] p=0,5843
Akute Nierenschädigung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,14] p=0,9818	0,97 [0,06; 14,82] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9819	0,97 [0,06; 15,45] p=0,9805
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Cushing Syndrom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,05; 5,57] p=0,5692	0,51 [0,05; 5,50] p=0,5770	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5709	0,50 [0,04; 5,52] p=0,5720
Leberversagen	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
Lebertoxizität	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Gesamtsequenz	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
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Alaninaminotransferase erhöht	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE07 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Gesamtsequenz* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,87 [1,12; 7,35]; p=0,0214, RR=2,81 [1,11; 7,05]; p=0,0284). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Gesamtsequenz* in den zeitadjustierten Analysen für keine SOC oder PT ein signifikanter Unterschied. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

TeilsequenzTabelle 4-114: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – Teilsequenz ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) Teilsequenz	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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	31/351 (8,8%)	NA [NA; NA]	25/347 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,72; 2,15] p=0,4374	1,22 [0,74; 2,02] p=0,4382	1,60% [-2,40%; 5,60%] p=0,4373	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4666
Periphere sensorische Neuropathie	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	20/347 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,49; 1,77] p=0,8241	0,93 [0,51; 1,72] p=0,8242	-0,40% [-3,80%; 3,00%] p=0,8243	0,91 [0,48; 1,71] p=0,7683
Periphere motorische Neuropathie	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,36; 10,87] p=0,4262	1,96 [0,36; 10,48] p=0,4334	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,4242	2,04 [0,37; 11,16] p=0,4101
Periphere sensomotorische Neuropathie	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,45; 37,04] p=0,1766	4,00 [0,45; 35,34] p=0,2124	0,90% [-0,40%; 2,10%] p=0,1753	3,94 [0,44; 35,29] p=0,2197
Ischämischer Schlaganfall	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,30%] p=0,1582	NA [NA; NA] NA
Neuralgie	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1549	NA [NA; NA] NA
Neurotoxizität	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA
Allodynie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) Teilsequenz	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
Apoplektischer Insult	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Schwindelgefühl	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Auf der Intensivstation erworbene Schwäche	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
Periphere Neuropathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Lähmung des VI. Hirnnervs	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Intrakranielle Blutung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,68 [0,70; 10,20] p=0,1345	2,63 [0,70; 9,86] p=0,1503	1,40% [-0,40%; 3,20%] p=0,1321	2,59 [0,69; 9,75] p=0,1606
COVID-19-Lungenentzündung	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,18; 21,26] p=0,5848	1,94 [0,17; 22,19] p=0,5957	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5846	1,87 [0,17; 20,68] p=0,6091
Sepsis	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1560	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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
Chorioretinitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,78] p=0,9973	1,00 [0,07; 15,50] p=0,9973	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9973	1,00 [0,06; 16,07] p=0,9973
Urosepsis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
COVID-19	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
Meningitis durch Kryptokokken	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,29; 5,97] p=0,7123	1,32 [0,30; 5,93] p=0,7132	0,30% [-1,20%; 1,80%] p=0,7115	1,33 [0,30; 5,94] p=0,7101
Muskuläre Schwäche	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,18; 21,67] p=0,5674	1,98 [0,18; 21,55] p=0,5753	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5680	1,97 [0,18; 21,69] p=0,5809
Muskelspasmen	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	1,02 [0,06; 16,28] p=0,9899
Schmerz in einer Extremität	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3232	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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
Myopathie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,31; 29,34] p=0,3186	2,99 [0,31; 28,62] p=0,3421	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3161	2,93 [0,30; 28,19] p=0,3516
Thrombozytopenie	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,10%; 1,80%] p=0,0816	NA [NA; NA] NA
Neutropenie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,99 [0,06; 15,84] p=0,9948
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,95 [0,30; 28,48] p=0,3297	2,93 [0,30; 28,07] p=0,3520	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3258	2,87 [0,30; 27,56] p=0,3617
Dyspnoe	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Lungenembolie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Lungenödem	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Respiratorische Insuffizienz	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3232	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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
Pneumonitis	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,98 [0,30; 29,17] p=0,3268	2,98 [0,30; 29,89] p=0,3525	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3227	2,99 [0,31; 28,78] p=0,3424
Orthostasesyndrom	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,30%] p=0,1582	NA [NA; NA] NA
Vaskulitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA
Hypotonie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9975
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,10] p=0,9958	0,99 [0,14; 7,07] p=0,9957	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9957	0,97 [0,14; 6,88] p=0,9739
Ermüdung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,93] p=0,9980
Fieber	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,11; 3,97] p=0,6431	0,66 [0,11; 3,93] p=0,6454	-0,30% [-1,50%; 1,00%] p=0,6428	0,66 [0,11; 3,94] p=0,6472
Schlaflosigkeit	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1571	NA [NA; NA] NA
Reizbarkeit	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Agitiertheit	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Psychose	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Substanzbedingte psychotische Störung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,18; 20,99] p=0,5744	1,94 [0,18; 20,57] p=0,5832	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5779	2,00 [0,18; 22,05] p=0,5715
Akute Nierenschädigung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,14] p=0,9818	0,97 [0,06; 14,82] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9819	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,16] p=0,3111	0,33 [0,04; 3,14] p=0,3357	-0,60% [-1,70%; 0,50%] p=0,3126	0,33 [0,03; 3,12] p=0,3300
Vorhofflimmern	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Amyloidose des Herzens	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Herzstillstand	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Myokardinfarkt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Endokrine Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Cushing Syndrom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,06] p=0,9913	1,01 [0,07; 15,89] p=0,9913	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9914	1,19 [0,07; 19,26] p=0,9015

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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
Leberversagen	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,99 [0,06; 15,87] p=0,9956
Oberschenkelfraktur	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Fraktur eines Lendenwirbels	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,17] p=0,1716	0,24 [0,03; 2,18] p=0,2070	-0,90% [-2,10%; 0,40%] p=0,1721	0,24 [0,03; 2,11] p=0,1964
Toxischer Hautausschlag	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,06; 15,94] p=0,9940	0,99 [0,06; 16,05] p=0,9940	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9940	0,94 [0,06; 15,06] p=0,9656
Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3103	NA [NA; NA] p=0,9984
Ausschlag	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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
Stevens-Johnson-Syndrom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,30%; 0,00%] p=0,0447	NA [NA; NA] p=0,9950
Diarrhö	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-1,80%; 0,10%] p=0,0831	NA [NA; NA] p=0,9956
Pankreatitis	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Alaninaminotransferase erhöht	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Hypoglykämie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) <i>Teilsequenz</i>	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
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1551	NA [NA; NA] p=0,9964
Myelodysplastisches Syndrom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Phaeochromozytom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* für keine SOC oder PT ein signifikanter Unterschied. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – Teilsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* wurden die primären SOC und PT ohne einen Schwellenwert ausgewertet. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen primären SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio der zeitadjustierten Analysen signifikant ist (p-Wert <0,05).

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

Gesamtsequenz

Tabelle 4-115: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	11/347 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,47; 2,50] p=0,8486	1,08 [0,48; 2,41] p=0,8483	0,30% [-2,40%; 2,90%] p=0,8481	0,83 [0,36; 1,88] p=0,6514
Myelodysplastisches Syndrom	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,36; 10,82] p=0,4275	1,96 [0,36; 10,62] p=0,4360	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,4258	1,49 [0,27; 8,16] p=0,6463
Akute myeloische Leukämie	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,14; 7,23] p=0,9938	1,01 [0,14; 7,16] p=0,9938	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9938	0,90 [0,13; 6,38] p=0,9130
Prostatakarzinom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,88] p=0,9880	0,98 [0,06; 15,42] p=0,9879	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9879	0,62 [0,04; 9,92] p=0,7352
Rektales Adenokarzinom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Plattenepithelkarzinom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Akute lymphatische Leukämie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,05; 5,46] p=0,5607	0,50 [0,05; 5,37] p=0,5690	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5640	0,34 [0,03; 3,85] p=0,3863

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Kutanes T-Zell-Lymphom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Adenokarzinom des Kolons	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9984
Neubildung der Brustdrüse	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Bösartiges Melanom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Phaeochromozytom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,17] p=0,8145	1,13 [0,41; 3,07] p=0,8141	0,30% [-1,90%; 2,40%] p=0,8139	0,90 [0,33; 2,50] p=0,8400
Septischer Schock	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
Urosepsis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
COVID-19-Lungenentzündung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,84] p=0,9818	0,97 [0,06; 16,18] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9817	0,97 [0,06; 15,50] p=0,9825

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Clostridium difficile-Kolitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,19] p=0,1734	0,25 [0,03; 2,19] p=0,2099	-0,90% [-2,10%; 0,40%] p=0,1755	0,17 [0,02; 1,57] p=0,1190
Pneumonie durch Legionella	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Pneumonie durch Pneumokokken	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Sepsis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
COVID-19	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Infektion	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Meningitis durch Kryptokokken	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,25; 2,71] p=0,7482	0,82 [0,25; 2,69] p=0,7484	-0,30% [-2,20%; 1,50%] p=0,7480	0,69 [0,21; 2,28] p=0,5443
Asthenie	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,10%; 1,80%] p=0,0827	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Ermüdung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,13] p=0,3082	0,33 [0,04; 3,11] p=0,3323	-0,60% [-1,70%; 0,50%] p=0,3098	0,32 [0,03; 3,05] p=0,3189
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,95 [0,06; 15,18] p=0,9708
Generalisiertes Ödem	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Unwohlsein	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,14; 1,15] p=0,0786	0,41 [0,15; 1,15] p=0,0894	-2,10% [-4,30%; 0,20%] p=0,0797	0,33 [0,11; 0,93] p=0,0358
Subarachnoidalblutung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Kopfschmerz	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Auf der Intensivstation erworbene Schwäche	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Periphere sensorische Neuropathie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70% [-3,10%; -0,40%] p=0,0130	NA [NA; NA] p=0,9938
Apoplektischer Insult	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3103	NA [NA; NA] p=0,9984
Intrakranielle Blutung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Neuralgie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Periphere Neuropathie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984
Periphere motorische Neuropathie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1573	NA [NA; NA] p=0,9964
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0022	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0090	-3,50% [-5,70%; -1,30%] p=0,0022	0,12 [0,03; 0,53] p=0,0050
Thrombozytopenie	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,60] p=0,1444	0,33 [0,07; 1,59] p=0,1661	-1,20% [-2,80%; 0,40%] p=0,1474	0,26 [0,05; 1,31] p=0,1036
Anämie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1530	NA [NA; NA] p=0,9965
Febrile Neutropenie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Immunthrombozytopenie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984
Leukopenie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3105	NA [NA; NA] p=0,9984
Neutropenie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-4,30%; -0,90%] p=0,0024	NA [NA; NA] p=0,9924
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,18; 22,20] p=0,5741	1,96 [0,18; 21,23] p=0,5806	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5723	1,51 [0,14; 16,81] p=0,7384
Appetit vermindert	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1571	NA [NA; NA] NA
Hypoglykämie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,13] p=0,9957	0,99 [0,14; 7,05] p=0,9957	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9957	0,85 [0,12; 6,14] p=0,8744
Muskuläre Schwäche	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Weichteilnekrose	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Muskelspasmen	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1573	NA [NA; NA] p=0,9964
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,15] p=0,9937	0,99 [0,14; 7,18] p=0,9937	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9936	0,88 [0,12; 6,28] p=0,9016
Tiefe Beinvenenthrombose	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,89 [0,06; 14,19] p=0,9326
Vaskulitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA
Hitzewallung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3218	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,85] p=0,0104	0,11 [0,01; 0,86] p=0,0355	-2,30% [-4,10%; -0,50%] p=0,0103	0,09 [0,01; 0,73] p=0,0244
Kolitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Diarrhö	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30% [-3,90%; -0,70%] p=0,0042	NA [NA; NA] p=0,9928
Gastrointestinale Toxizität	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Oberschenkelfraktur	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Depressivsymptom	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,14] p=0,9818	0,97 [0,06; 14,82] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9819	0,97 [0,06; 15,45] p=0,9805
Akute Nierenschädigung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,14] p=0,9818	0,97 [0,06; 14,82] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9819	0,97 [0,06; 15,45] p=0,9805
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,20] p=0,1737	0,25 [0,03; 2,19] p=0,2090	-0,90% [-2,10%; 0,40%] p=0,1733	0,21 [0,02; 1,86] p=0,1599

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Toxischer Hautausschlag	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA] NA
Ekzem	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Ausschlag makulo-papulös	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
Stevens-Johnson-Syndrom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Urtikaria	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-1,80%; 0,10%] p=0,0817	NA [NA; NA] p=0,9956
Amyloidose des Herzens	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Herzinsuffizienz	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Myokardinfarkt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Lebertoxizität	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Alaninaminotransferase erhöht	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,20% [-2,30%; 0,00%] p=0,0443	NA [NA; NA] p=0,9949
Interstitielle Lungenerkrankung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Gesamtsequenz</i>	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
Lungenerkrankung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Pneumonitis	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Lungenembolie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

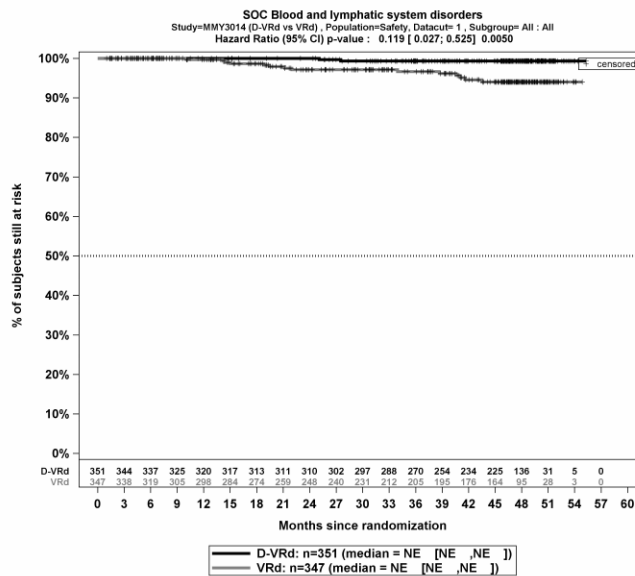
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 29 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,14 [0,03; 0,61]; p=0,0022, RR=0,14 [0,03; 0,61]; p=0,0090). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,12 [0,03; 0,53]; p=0,0050.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0104, RR=0,11 [0,01; 0,86]; p=0,0355). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,09 [0,01; 0,73]; p=0,0244.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,33 [0,11; 0,93]; p=0,0358.

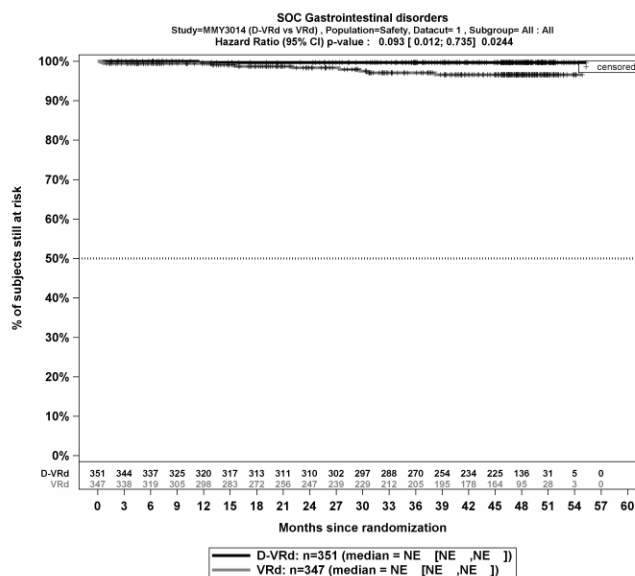
Die Abbildung 4-147, Abbildung 4-148 und Abbildung 4-149 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

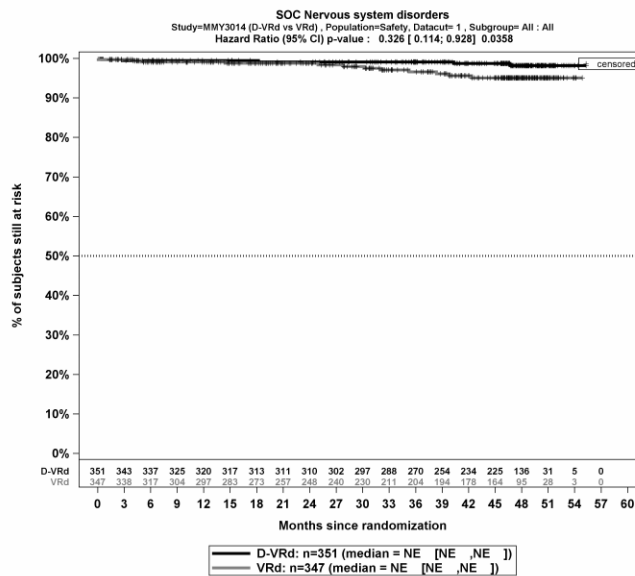
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – SOC Erkrankungen des Nervensystems – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-116: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Teilsequenz</i>	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,36; 11,04] p=0,4195	1,99 [0,36; 10,81] p=0,4274	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,4164	1,95 [0,36; 10,65] p=0,4414
COVID-19-Lungenentzündung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,84] p=0,9818	0,97 [0,06; 16,18] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9817	0,94 [0,06; 15,14] p=0,9676
Sepsis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3178	NA [NA; NA]
Septischer Schock	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA]
Urosepsis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA]
COVID-19	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
Meningitis durch Kryptokokken	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Teilsequenz</i>	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
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,11; 3,97] p=0,6483	0,67 [0,11; 3,87] p=0,6496	-0,30% [-1,50%; 1,00%] p=0,6490	0,65 [0,11; 3,89] p=0,6367
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Auf der Intensivstation erworbene Schwäche	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
Intrakranielle Blutung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Periphere motorische Neuropathie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Periphere sensorische Neuropathie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3103	NA [NA; NA] p=0,9984
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Oberschenkelfraktur	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Teilsequenz</i>	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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	1,01 [0,06; 16,16] p=0,9939
Muskuläre Schwäche	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3152	NA [NA; NA] NA
Muskelspasmen	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,14] p=0,9818	0,97 [0,06; 14,82] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9819	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000
Akute Nierenschädigung	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,14] p=0,9818	0,97 [0,06; 14,82] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9819	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA
Vaskulitis	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3229	NA [NA; NA] NA

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Teilsequenz</i>	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
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1551	NA [NA; NA] p=0,9964
Amyloidose des Herzens	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Myokardinfarkt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1562	NA [NA; NA] p=0,9964
Diarrhö	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1562	NA [NA; NA] p=0,9964
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1573	NA [NA; NA] p=0,9964
Ermüdung	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Teilsequenz</i>	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
Untersuchungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Alaninaminotransferase erhöht	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Hypoglykämie	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1551	NA [NA; NA] p=0,9964
Myelodysplastisches Syndrom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Phaeochromozytom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) <i>Teilsequenz</i>	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
Pneumonitis	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
Stevens-Johnson-Syndrom	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3154	NA [NA; NA] p=0,9975
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* keine signifikanten SOC oder PT.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* in den zeitadjustierten Analysen für keine SOC oder PT ein signifikanter Unterschied. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven der zeitadjustierten Analysen für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* auf Ebene der SOC und PT mit nicht-signifikantem Hazard Ratio für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-150: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur die randomisierte kontrollierte Studie PERSEUS zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.11.

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 4.3.1.3.1.4.2 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für die gemäß MedDRA definierten SMQ oder HLT finden sich die jeweiligen PT ebenfalls unter dem entsprechenden Schweregrad in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.

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

sARR und IRR**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - sARR und IRR Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [3,50%; 8,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,10%; 1,80%] p=0,0861	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [0,00%; 2,20%] p=0,0466	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,30%] p=0,1595	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE1 1 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, da nur in diesem Arm Injektionen verabreicht wurden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio können infolgedessen nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (6,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=6,00% [3,50%; 8,50%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

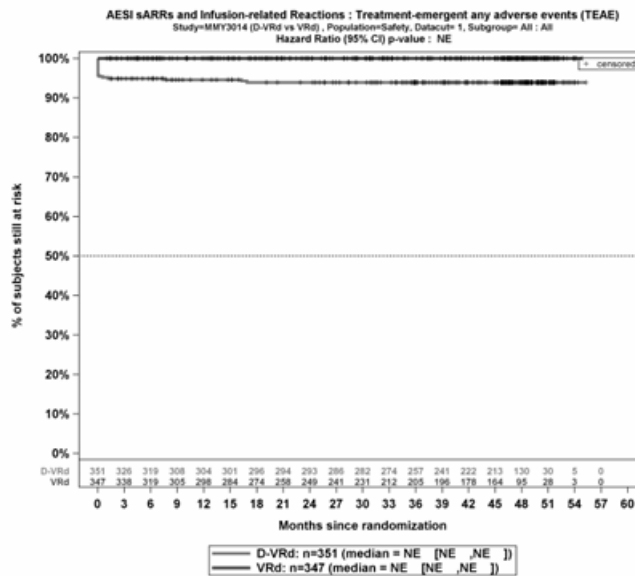
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=1,10% [0,00%; 2,20%]; $p = 0,0466$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

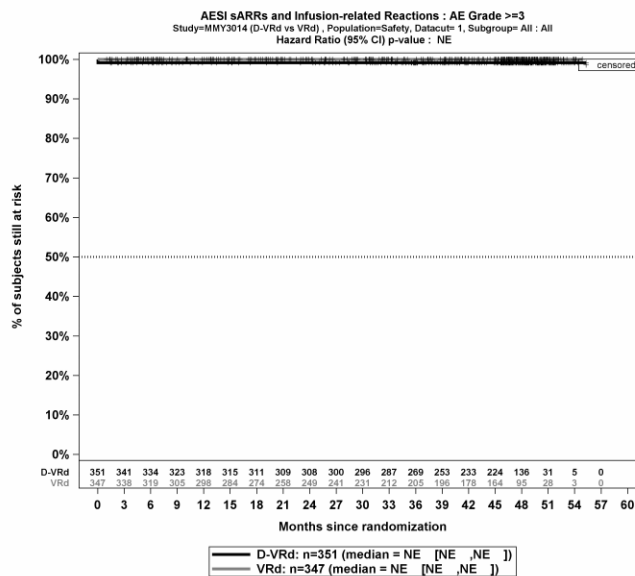
Die Abbildung 4-151 bis Abbildung 4-155 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

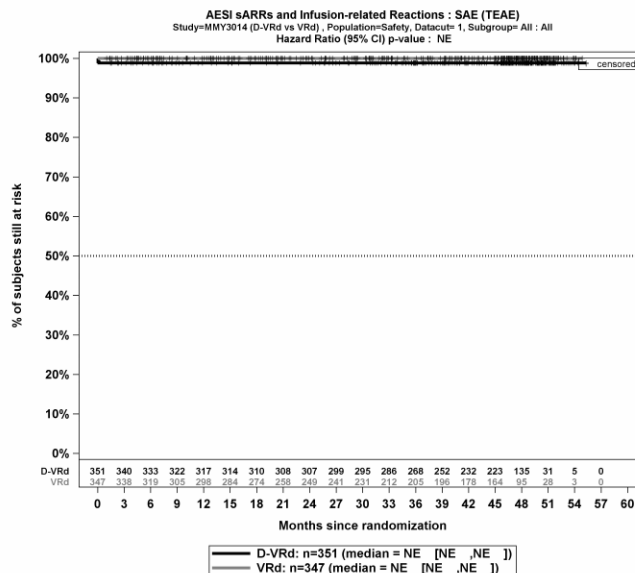
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

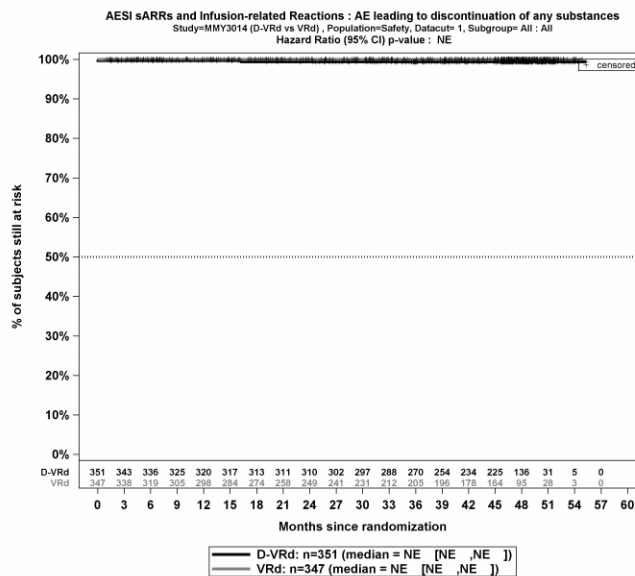
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

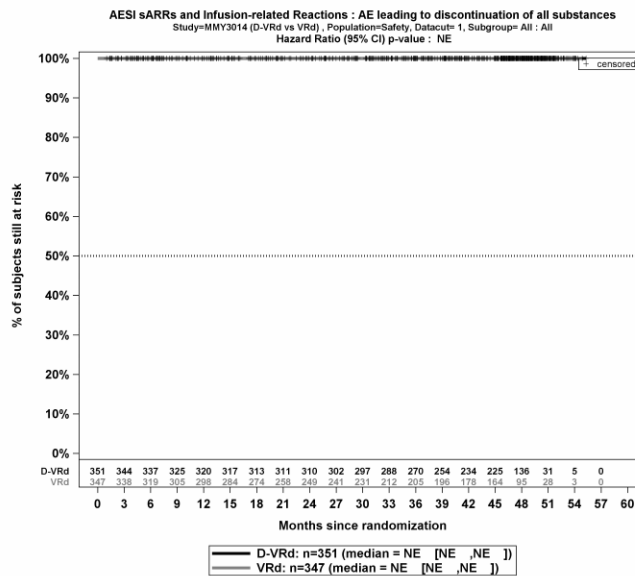
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – *sARR* und *IRR* – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - sARR und IRR Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [3,00%; 7,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,10%; 1,80%] p=0,0861	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [0,00%; 2,20%] p=0,0466	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3232	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - sARR und IRR Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, da nur in diesem Arm Injektionen verabreicht wurden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio können infolgedessen nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (5,4%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=5,40% [3,00%; 7,80%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

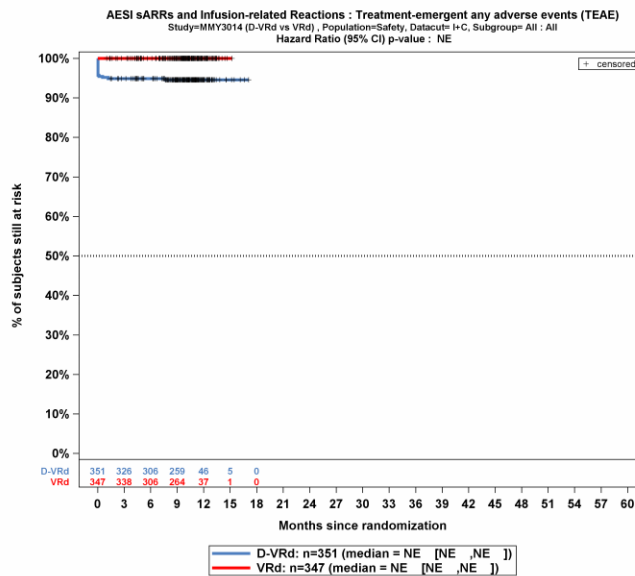
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=1,10% [0,00%; 2,20%]; $p = 0,0466$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

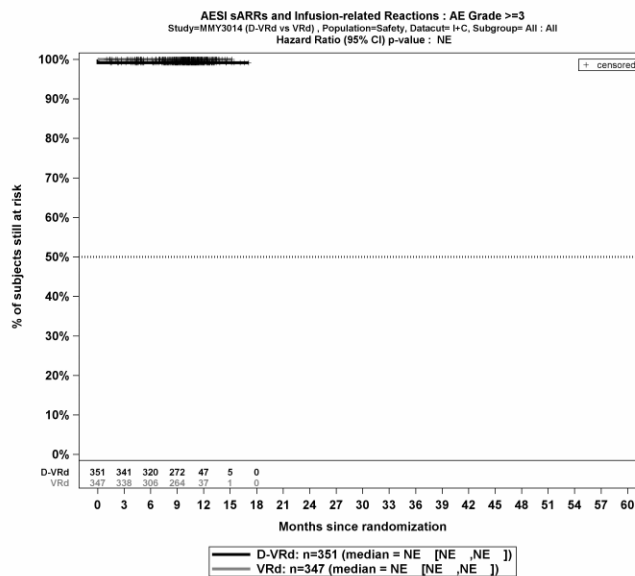
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-156 bis Abbildung 4-160 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



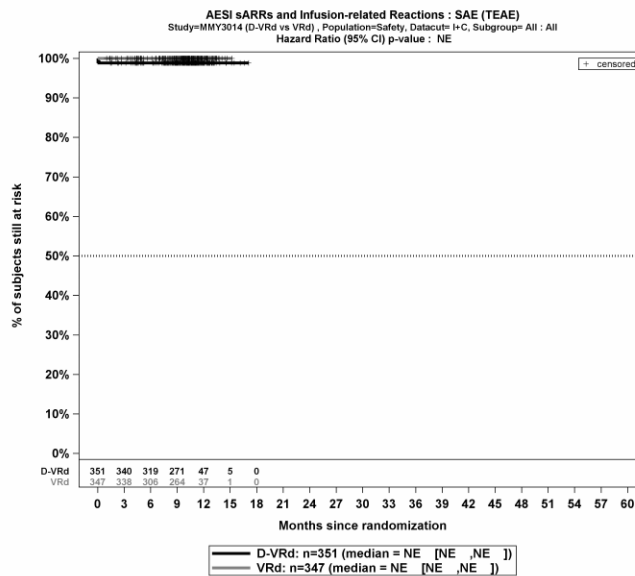
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



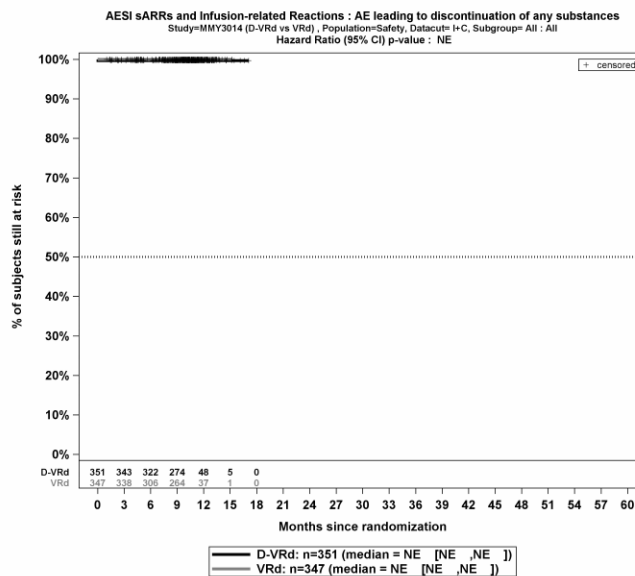
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



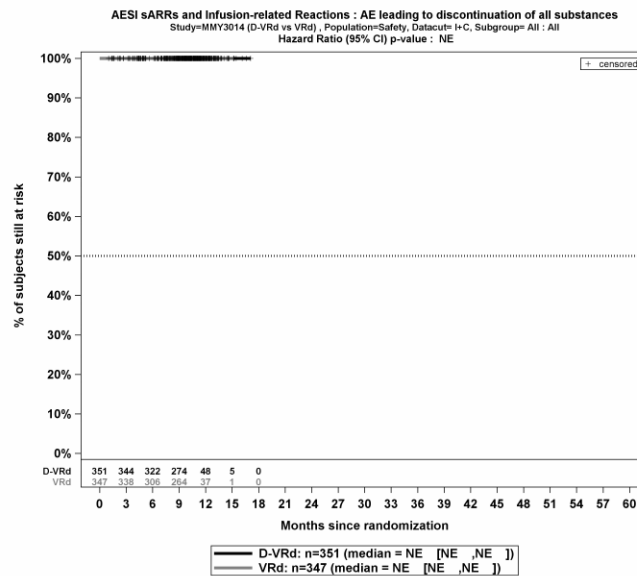
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR– Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – sARR und IRR – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Reaktionen an der Injektionsstelle**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [3,00%; 7,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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 - Reaktionen an der Injektionsstelle Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE12 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Die *UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, da nur in diesem Arm Injektionen verabreicht wurden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio können infolgedessen nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (5,4%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=5,40% [3,00%; 7,80%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

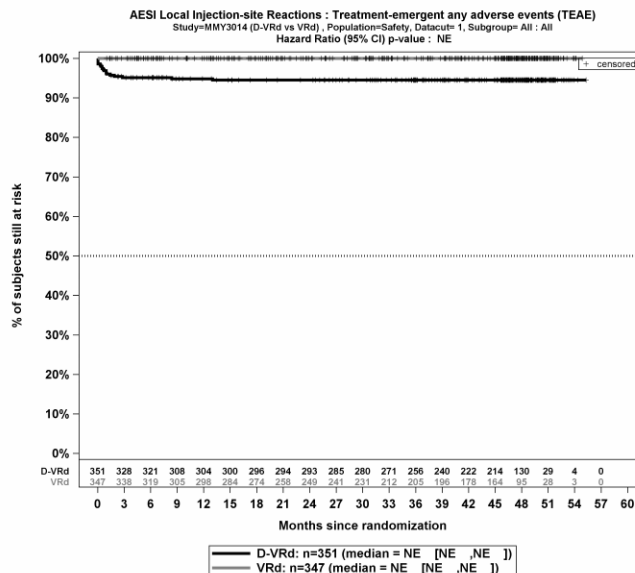
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

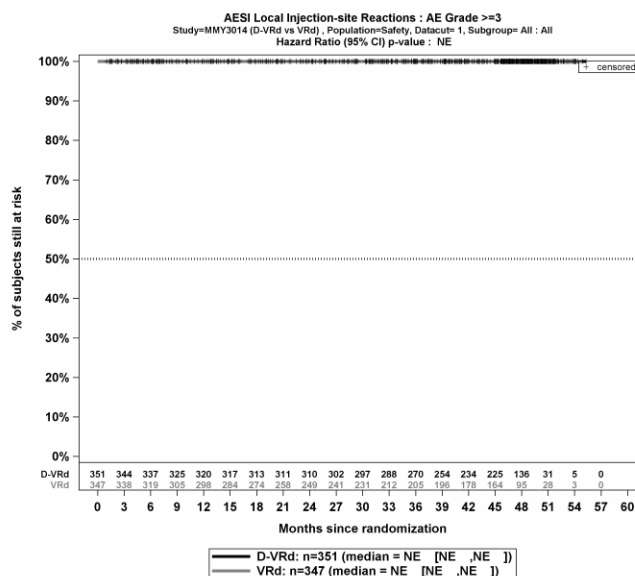
Die Abbildung 4-161 bis Abbildung 4-165 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

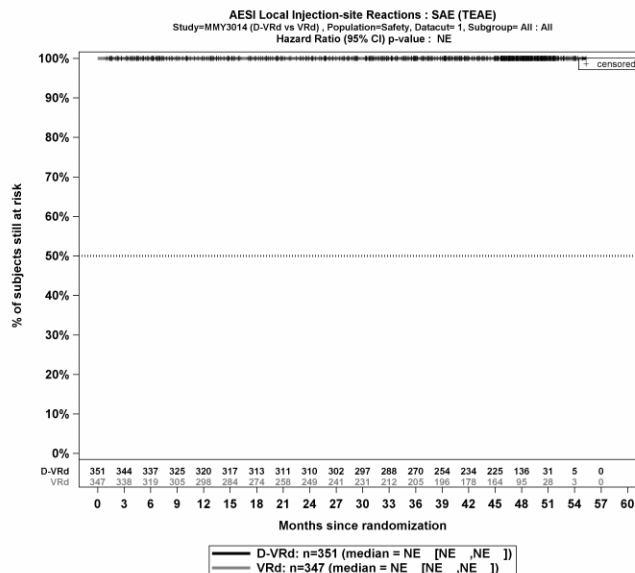
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

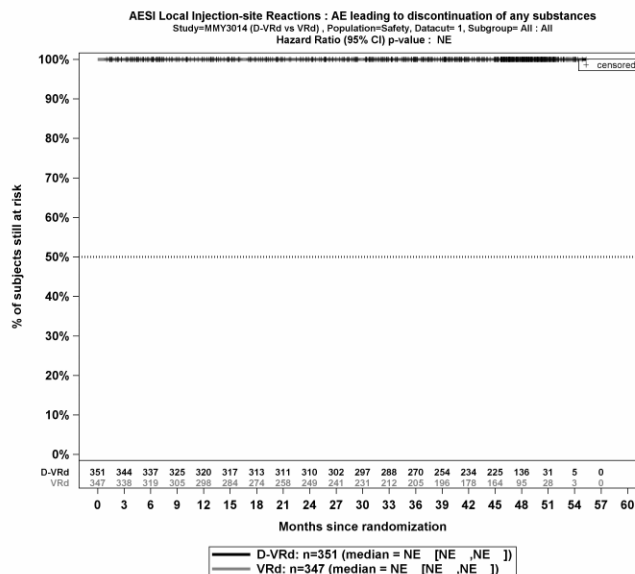
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



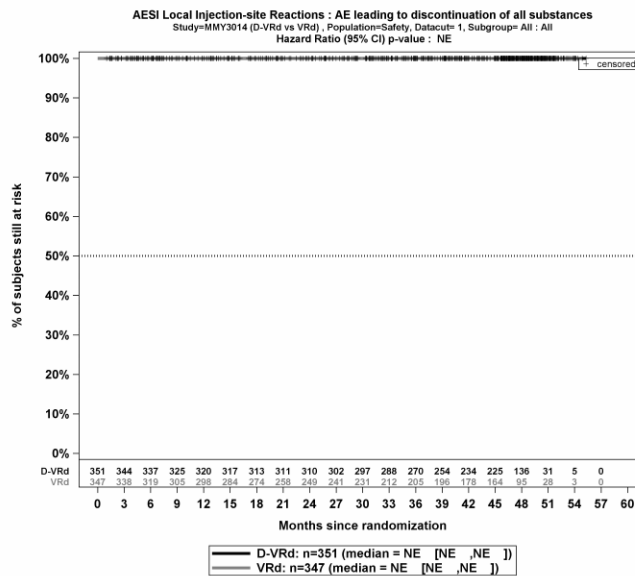
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz (nur für den D-VRd-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,10% [2,80%; 7,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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 - Reaktionen an der Injektionsstelle <i>Teilsequenz</i>	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Die *UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erfasst, da nur in diesem Arm Injektionen verabreicht wurden. Das Odds Ratio, das Relative Risiko und das Hazard Ratio können infolgedessen nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (5,1%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=5,10% [2,80% ; 7,40%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

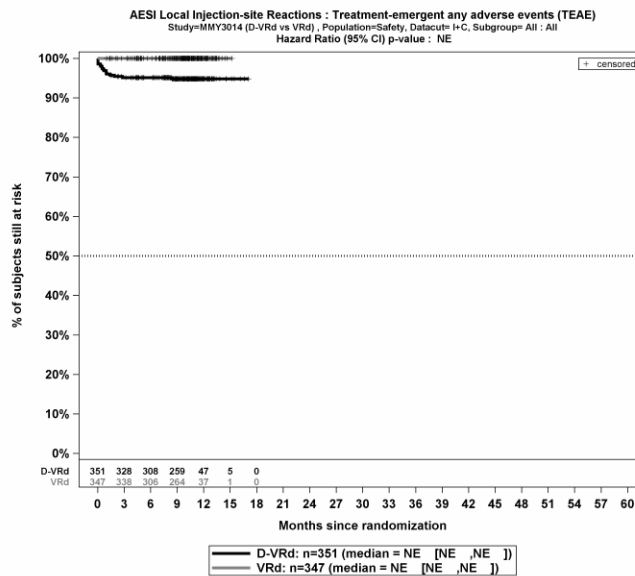
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

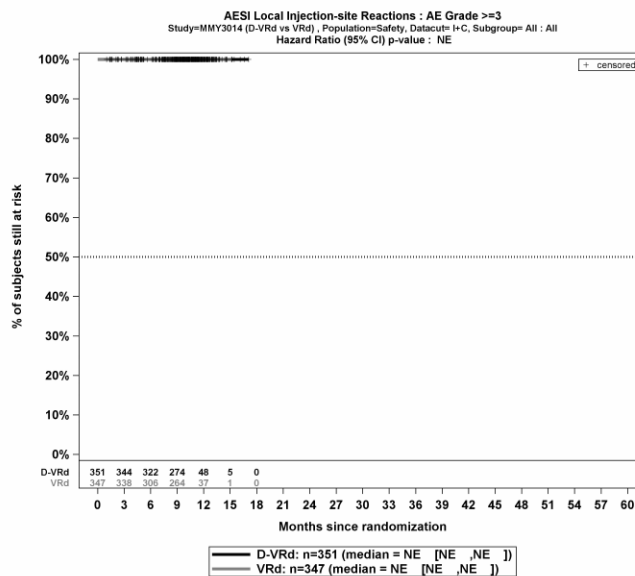
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht.

Die Abbildung 4-166 bis Abbildung 4-170 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



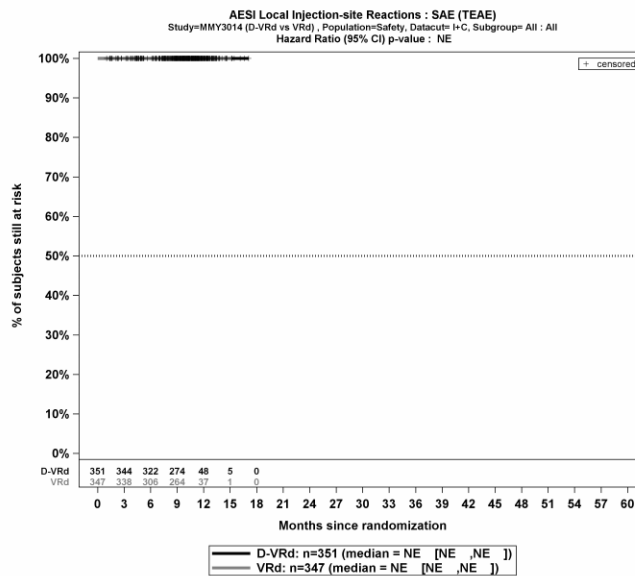
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



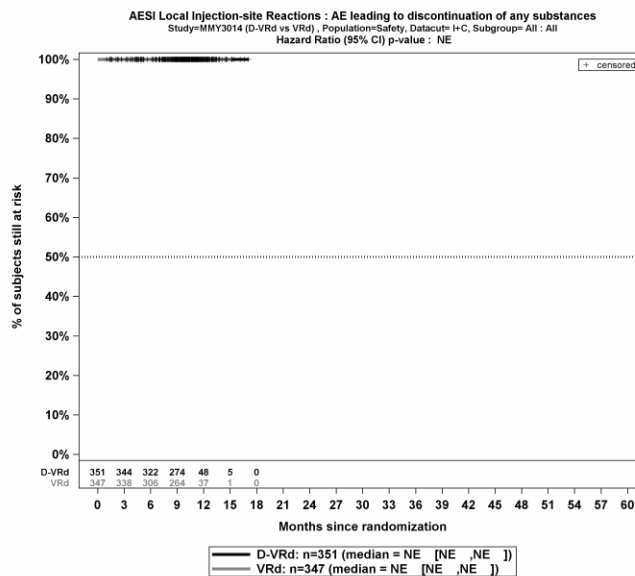
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



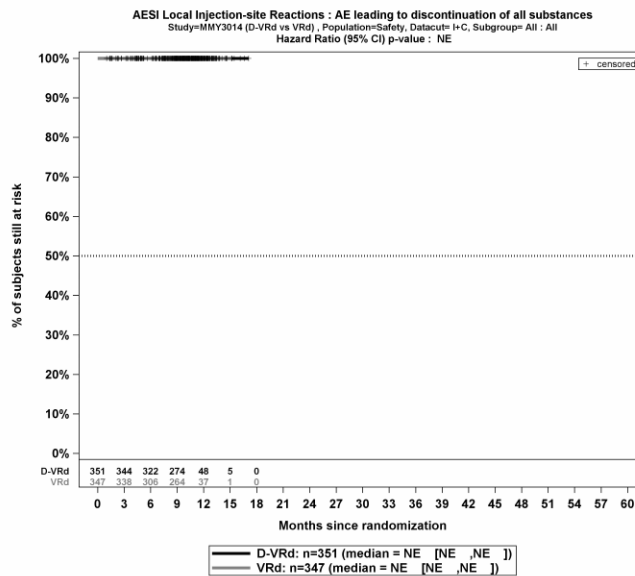
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

PT-Aggregation Zytopenie**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Zytopenie Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	286/351 (81,5%)	1,61 [0,95; 2,79]	254/347 (73,2%)	9,23 [7,79; 10,32]	1,59 [1,12; 2,28] p=0,0092	1,11 [1,03; 1,21] p=0,0103	8,30% [2,00%; 14,50%] p=0,0095	1,38 [1,16; 1,64] p=0,0002
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	259/351 (73,8%)	8,31 [4,99; 9,23]	213/347 (61,4%)	15,77 [12,52; 20,70]	1,77 [1,29; 2,44] p=0,0004	1,20 [1,08; 1,33] p=0,0005	12,40% [5,50%; 19,30%] p=0,0004	1,52 [1,27; 1,82] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,60; 2,28] p=0,6351	1,17 [0,62; 2,19] p=0,6350	0,80% [-2,50%; 4,10%] p=0,6345	1,12 [0,59; 2,15] p=0,7237
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,41; 1,79] p=0,6864	0,86 [0,43; 1,74] p=0,6854	-0,60% [-3,60%; 2,40%] p=0,6853	0,76 [0,37; 1,56] p=0,4532

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

UE von besonderem Interesse – Zytopenie Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,66] p=0,0039	0,15 [0,04; 0,67] p=0,0125	-3,20% [-5,30%; -1,00%] p=0,0038	0,13 [0,03; 0,57] p=0,0069

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 30 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 286 Ereignisse (81,5%) und im Kontrollarm 254 Ereignisse (73,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,59 [1,12; 2,28]; p=0,0092), das Relative Risiko (RR=1,11 [1,03; 1,21]; p=0,0103) und die Risikodifferenz (RD=8,30% [2,00%; 14,50%]; p=0,0095) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,61 Monate im Behandlungsarm und 9,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,38 [1,16; 1,64]; p=0,0002).

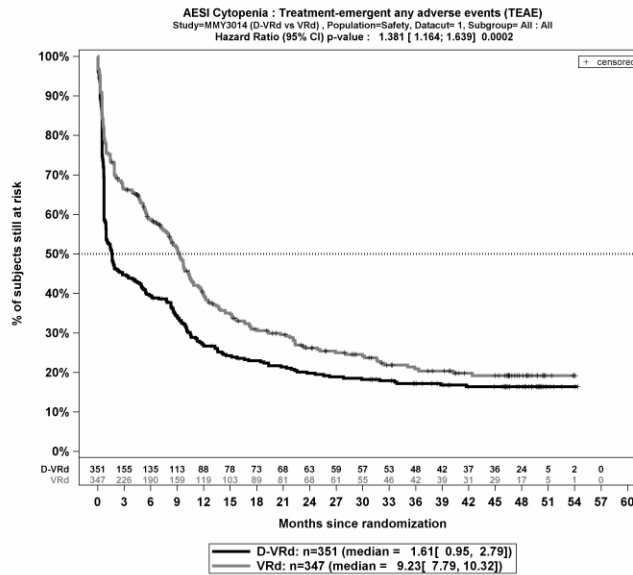
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 259 Ereignisse (73,8%) und im Kontrollarm 213 Ereignisse (61,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,77 [1,29; 2,44]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=1,20 [1,08; 1,33]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=12,40% [5,50%; 19,30%]; p=0,0004) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,31 Monate im Behandlungsarm und 15,77 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,52 [1,27; 1,82]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (5,7%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (4,9%). 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=1,12 [0,59; 2,15]; p=0,7237).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (4,0%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (4,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,37; 1,56]; p=0,4532).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation – Gesamtsequenz Zytopenie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (3,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,15 [0,03; 0,66]; p=0,0039), das Relative Risiko (RR=0,15 [0,04; 0,67]; p=0,0125) und die Risikodifferenz (RD=-3,20% [-5,30%; -1,00%]; p=0,0038) 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=0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0069).

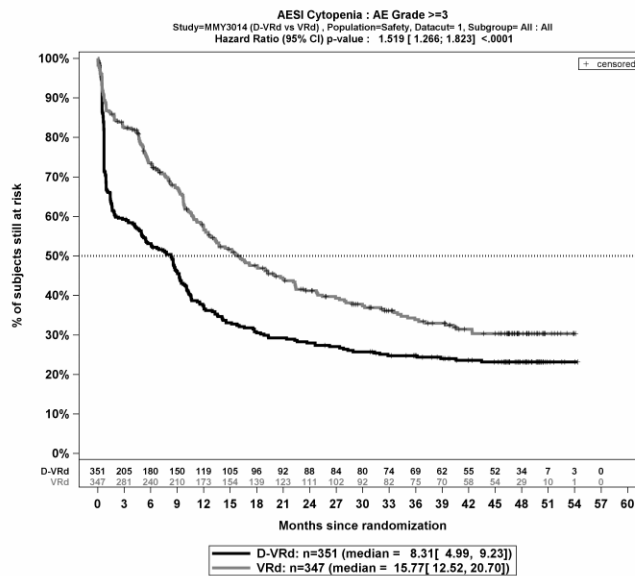
Die Abbildung 4-171 bis Abbildung 4-175 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Zytopenie* – *Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

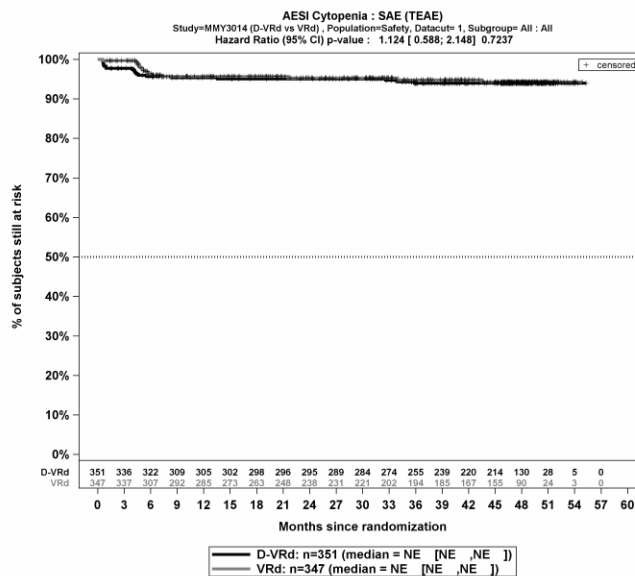
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Zytopenie* – *Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



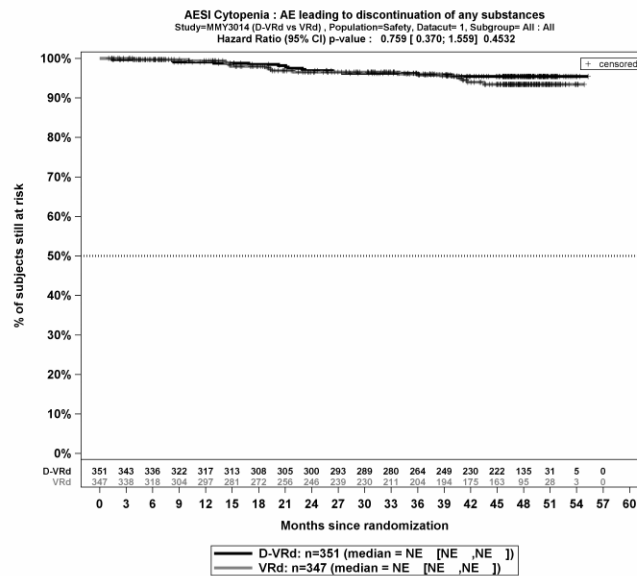
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

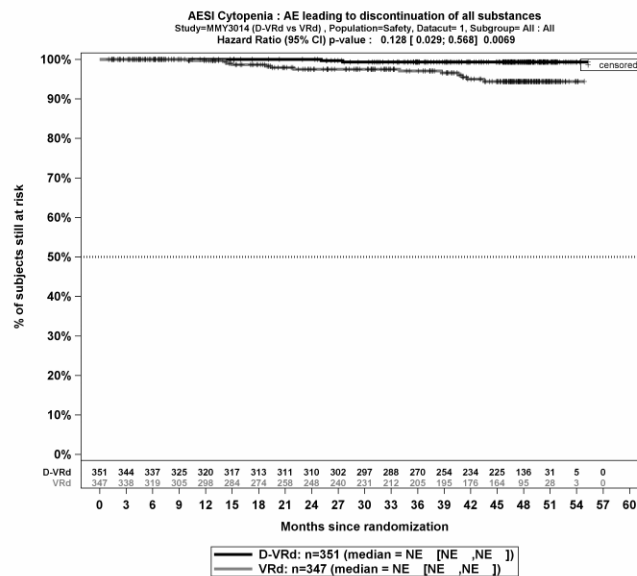
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64)

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Zytopenie Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	239/351 (68,1%)	1,64 [0,95; 3,25]	187/347 (53,9%)	9,23 [7,62; 10,38]	1,83 [1,34; 2,49] p=0,0001	1,26 [1,12; 1,42] p=0,0002	14,20% [7,00%; 21,30%] p=0,0001	1,57 [1,29; 1,90] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	200/351 (57,0%)	8,31 [4,99; 9,23]	130/347 (37,5%)	NA [11,99; NA]	2,23 [1,64; 3,02] p<0,0001	1,52 [1,29; 1,79] p<0,0001	19,50% [12,30%; 26,80%] p<0,0001	1,87 [1,50; 2,34] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,55; 2,37] p=0,7317	1,13 [0,56; 2,28] p=0,7315	0,50% [-2,50%; 3,50%] p=0,7310	1,14 [0,55; 2,33] p=0,7284
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,31; 29,34] p=0,3186	2,99 [0,31; 28,62] p=0,3421	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3161	2,93 [0,30; 28,19] p=0,3516

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

UE von besonderem Interesse – Zytopenie Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 239 Ereignisse (68,1%) und im Kontrollarm 187 Ereignisse (53,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,83 [1,34; 2,49]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=1,26 [1,12; 1,42]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=14,20% [7,00%; 21,30%]; p=0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,64 Monate im Behandlungsarm und 9,23 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,57 [1,29; 1,90]; p<0,0001).

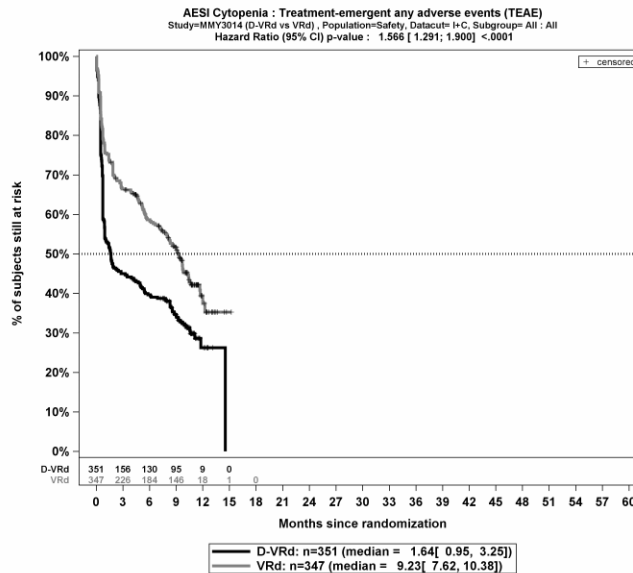
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 200 Ereignisse (57,0%) und im Kontrollarm 130 Ereignisse (37,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,23 [1,64; 3,02]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,52 [1,29; 1,79]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,50% [12,30%; 26,80%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,31 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,87 [1,50; 2,34]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (4,6%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (4,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,55; 2,33]; p=0,7284).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,93 [0,30; 28,19]; p=0,3516).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

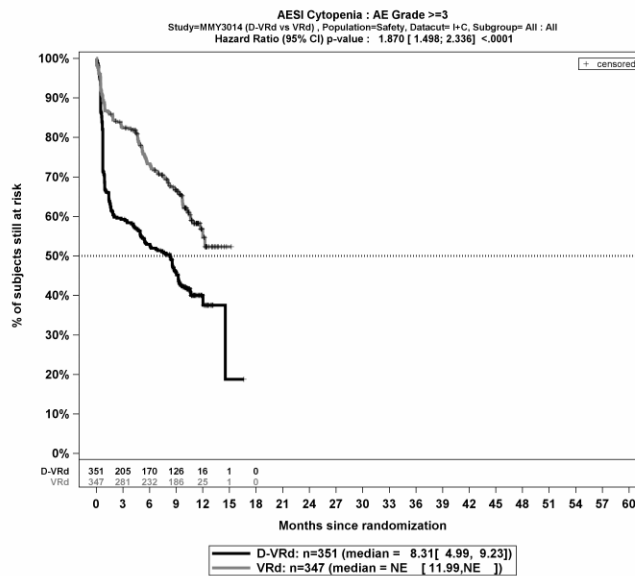
Die Abbildung 4-176 bis Abbildung 4-180 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Zytopenie* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

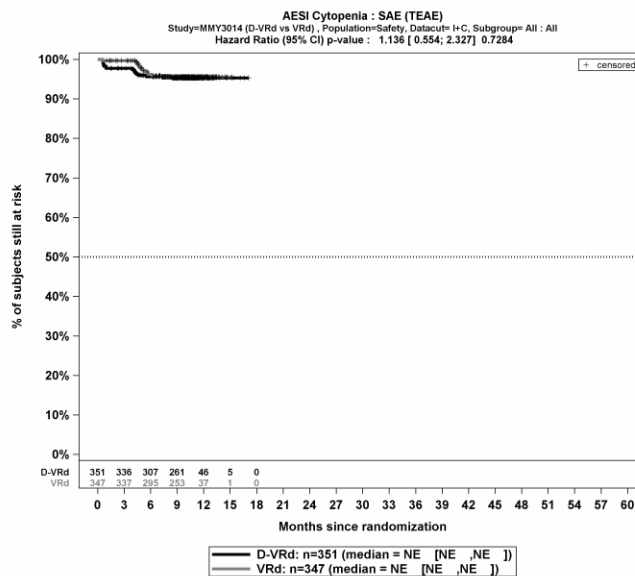
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Zytopenie* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

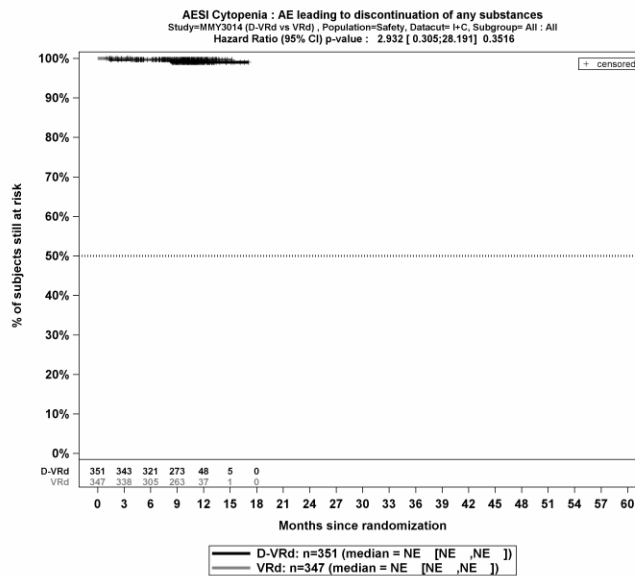
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

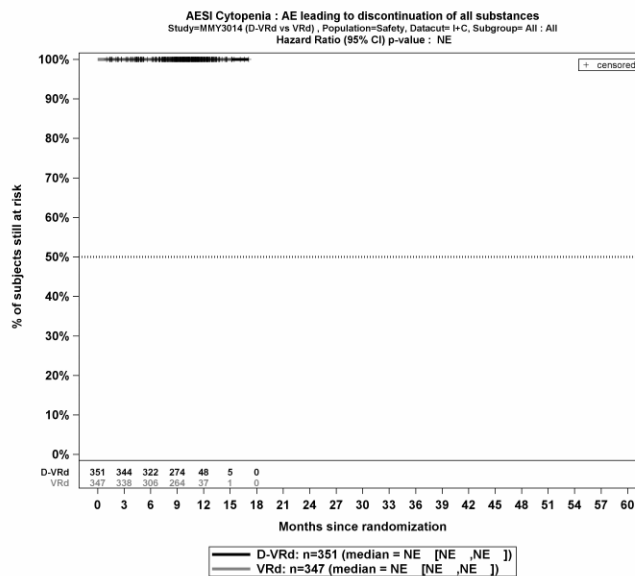
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

PT-Aggregation Neutropenie**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Neutropenie Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	256/351 (72,9%)	8,54 [4,93; 9,69]	217/347 (62,5%)	14,75 [11,96; 17,48]	1,61 [1,17; 2,21] p=0,0035	1,17 [1,05; 1,29] p=0,0038	10,30% [3,40%; 17,30%] p=0,0033	1,47 [1,23; 1,77] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	234/351 (66,7%)	10,28 [9,27; 12,35]	191/347 (55,0%)	22,14 [16,76; 26,94]	1,63 [1,20; 2,22] p=0,0017	1,21 [1,07; 1,37] p=0,0018	11,60% [4,40%; 18,80%] p=0,0015	1,49 [1,23; 1,80] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,53; 2,08] p=0,8866	1,05 [0,55; 2,00] p=0,8864	0,20% [-3,00%; 3,50%] p=0,8864	1,03 [0,53; 2,00] p=0,9290
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,25; 1,47] p=0,2601	0,61 [0,26; 1,45] p=0,2641	-1,50% [-4,00%; 1,10%] p=0,2589	0,54 [0,22; 1,31] p=0,1738

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

UE von besonderem Interesse – Neutropenie Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-4,60%; -1,10%] p=0,0013	NA [NA; NA] p=0,9920

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 30 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 256 Ereignisse (72,9%) und im Kontrollarm 217 Ereignisse (62,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,61 [1,17; 2,21]; p=0,0035), das Relative Risiko (RR=1,17 [1,05; 1,29]; p=0,0038) und die Risikodifferenz (RD=10,30% [3,40%; 17,30%]; p=0,0033) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,54 Monate im Behandlungsarm und 14,75 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,47 [1,23; 1,77]; p<0,0001).

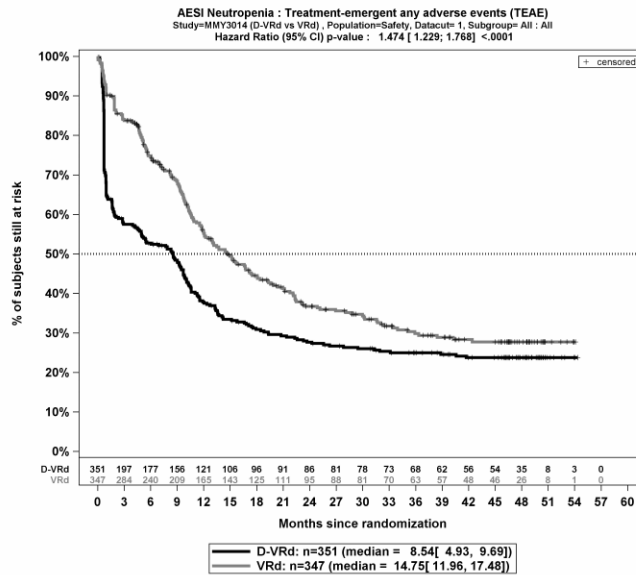
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 234 Ereignisse (66,7%) und im Kontrollarm 191 Ereignisse (55,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,63 [1,20; 2,22]; p=0,0017), das Relative Risiko (RR=1,21 [1,07; 1,37]; p=0,0018) und die Risikodifferenz (RD=11,60% [4,40%; 18,80%]; p=0,0015) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,28 Monate im Behandlungsarm und 22,14 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,49 [1,23; 1,80]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (5,1%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (4,9%). 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=1,03 [0,53; 2,00]; p=0,9290).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (3,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,22; 1,31]; p=0,1738).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (2,9%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-2,90% [-4,60%; -1,10%]; p=0,0013). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

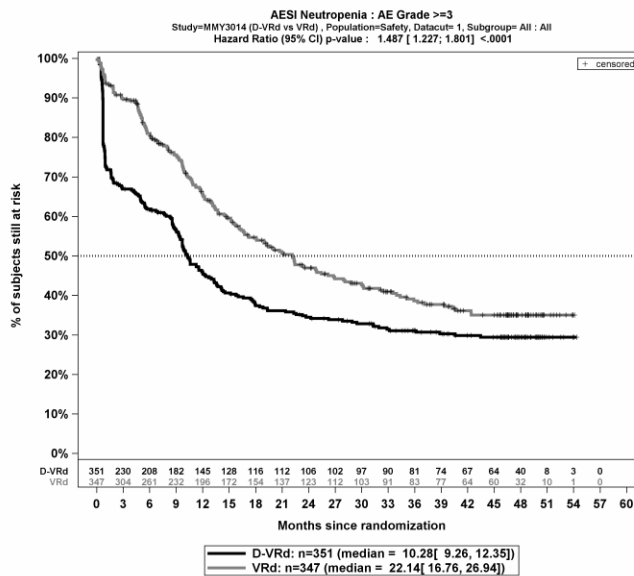
Die Abbildung 4-181 bis Abbildung 4-185 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Neutropenie* – *Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

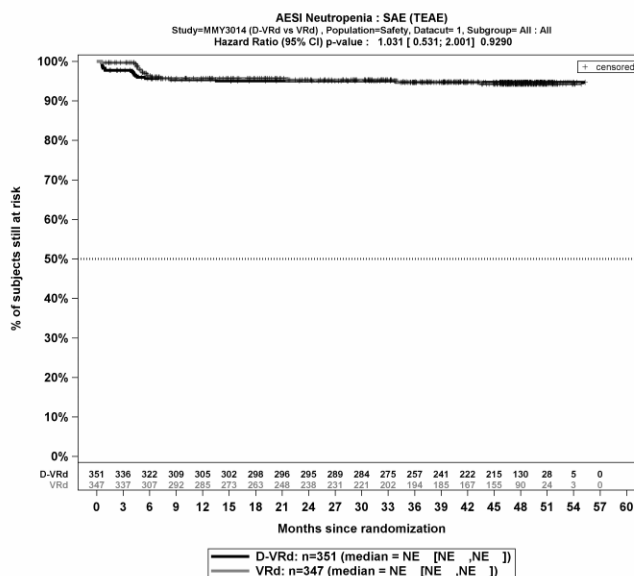
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Neutropenie* – *Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



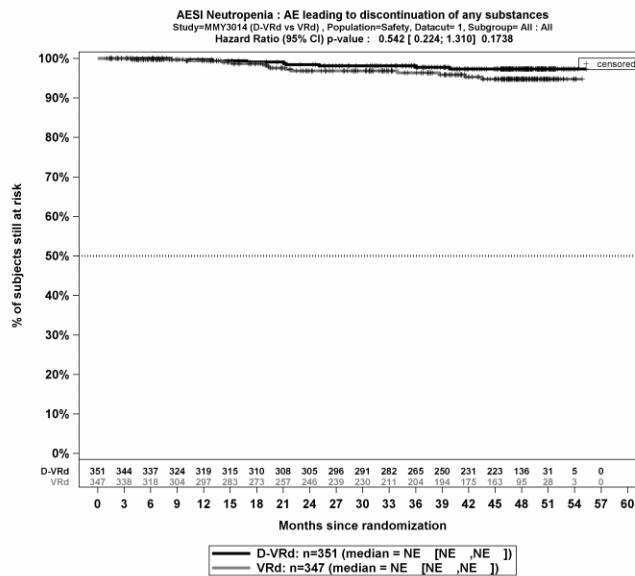
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

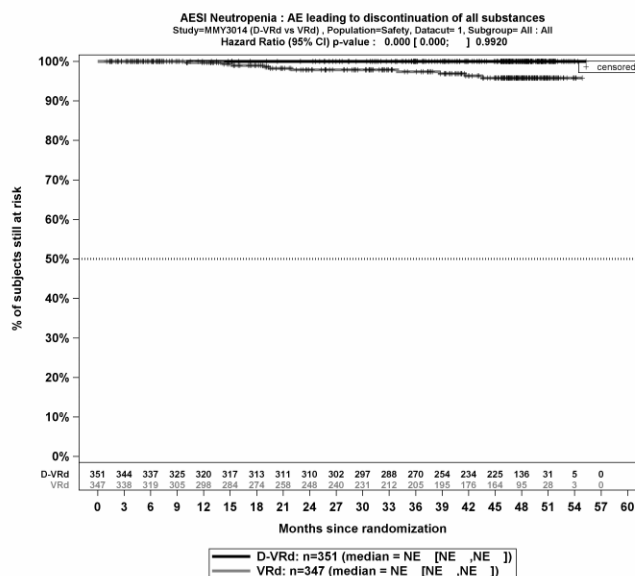
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Neutropenie Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	192/351 (54,7%)	8,54 [4,93; 9,69]	122/347 (35,2%)	NA [11,99; NA]	2,23 [1,65; 3,04] p<0,0001	1,55 [1,31; 1,84] p<0,0001	19,40% [12,20%; 26,60%] p<0,0001	1,98 [1,58; 2,49] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	164/351 (46,7%)	11,56 [9,04; NA]	96/347 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,67; 3,13] p<0,0001	1,69 [1,38; 2,07] p<0,0001	19,00% [12,00%; 26,10%] p<0,0001	2,06 [1,60; 2,65] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,55; 2,37] p=0,7317	1,13 [0,56; 2,28] p=0,7315	0,50% [-2,50%; 3,50%] p=0,7310	1,14 [0,55; 2,33] p=0,7284
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,15] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,83] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,99 [0,06; 15,84] p=0,9948

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

UE von besonderem Interesse – Neutropenie Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 192 Ereignisse (54,7%) und im Kontrollarm 122 Ereignisse (35,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,23 [1,65; 3,04]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,55 [1,31; 1,84]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,40% [12,20%; 26,60%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,54 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,98 [1,58; 2,49]; p<0,0001).

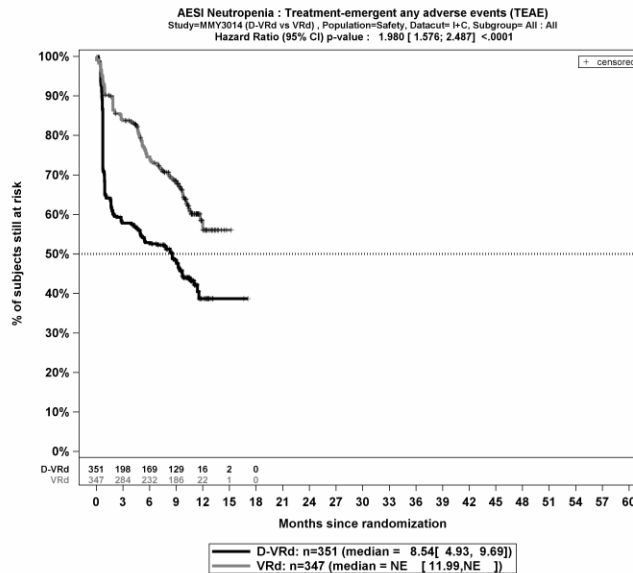
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 164 Ereignisse (46,7%) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (27,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,29 [1,67; 3,13]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,69 [1,38; 2,07]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,00% [12,00%; 26,10%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,56 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,06 [1,60; 2,65]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 16 Ereignisse (4,6%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (4,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,55; 2,33]; p=0,7284).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,06; 15,84]; p=0,9948).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

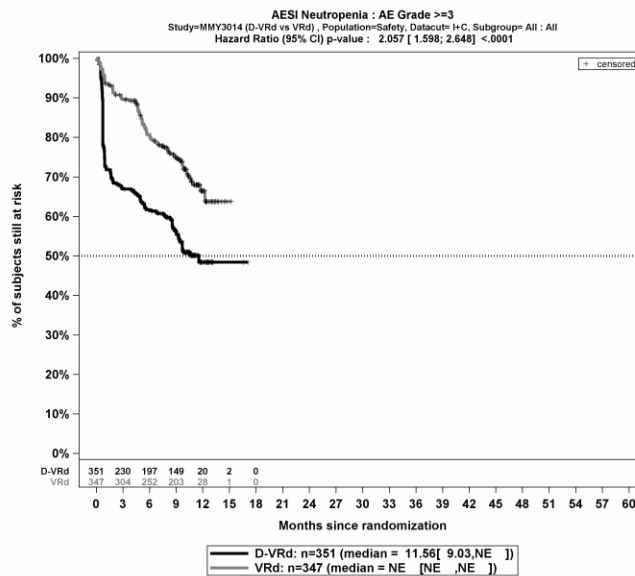
Die Abbildung 4-186 bis Abbildung 4-190 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Neutropenie* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

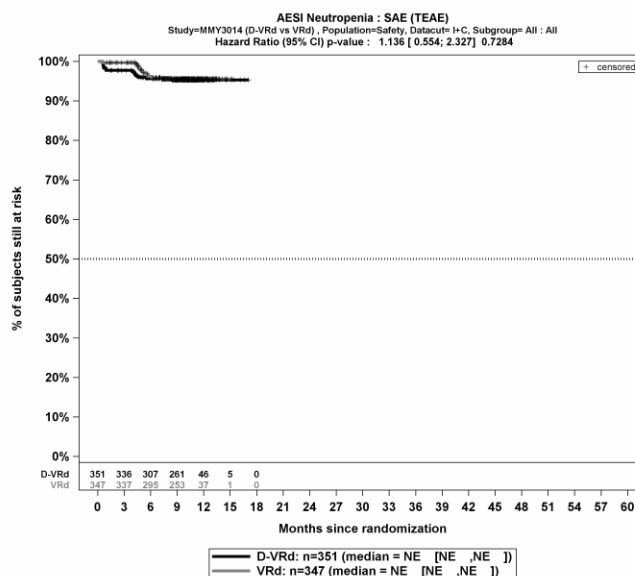
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Neutropenie* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



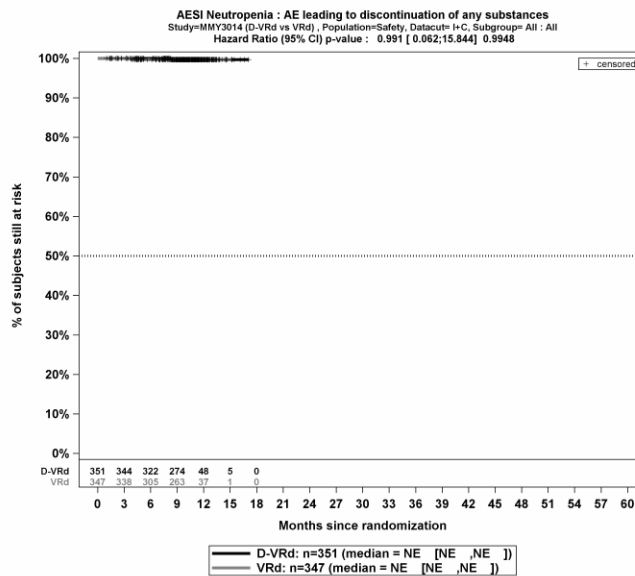
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

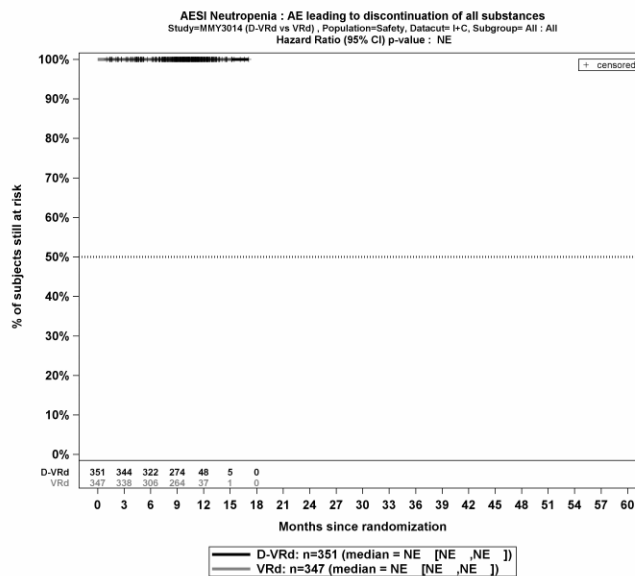
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

PT-Aggregation Anämie**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Anämie Gesamtsequenz	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
Gesamtsequenz								
Gesamt UE								
PERSEUS	78/351 (22,2%)	NA [NA; NA]	72/347 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6449	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6472	1,40% [-4,70%; 7,50%] p=0,6467	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9460
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	22/347 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8424	0,94 [0,53; 1,67] p=0,8429	-0,40% [-3,90%; 3,20%] p=0,8427	0,89 [0,49; 1,62] p=0,7096
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1560	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-1,80%; 0,10%] p=0,0814	NA [NA; NA] p=0,9956

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

UE von besonderem Interesse – Anämie Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1530	NA [NA; NA] p=0,9965

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 30 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 78 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (20,7%). 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=1,01 [0,73; 1,39]; p=0,9460).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (6,0%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,49; 1,62]; p=0,7096).

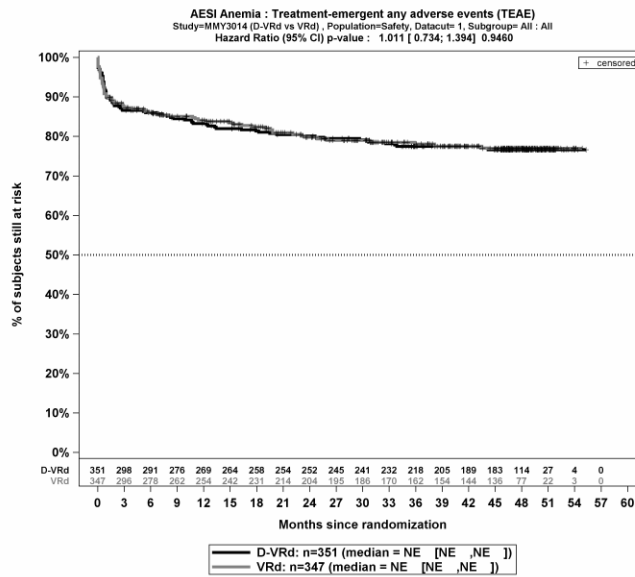
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,9%). 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. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Die Abbildung 4-191 bis Abbildung 4-195 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle*

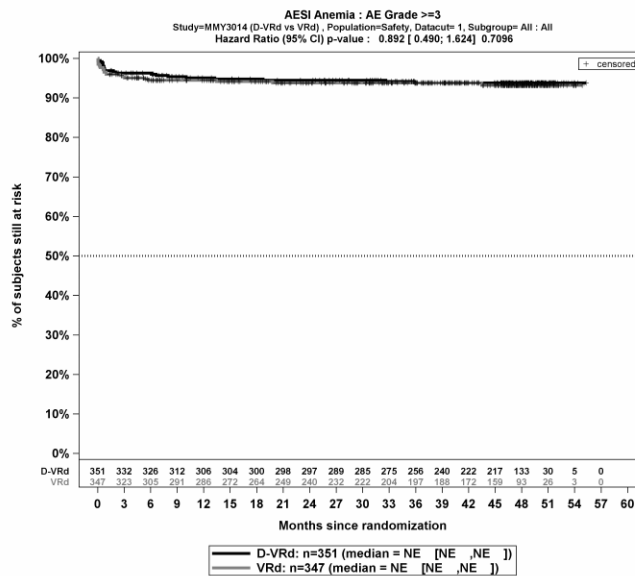
Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

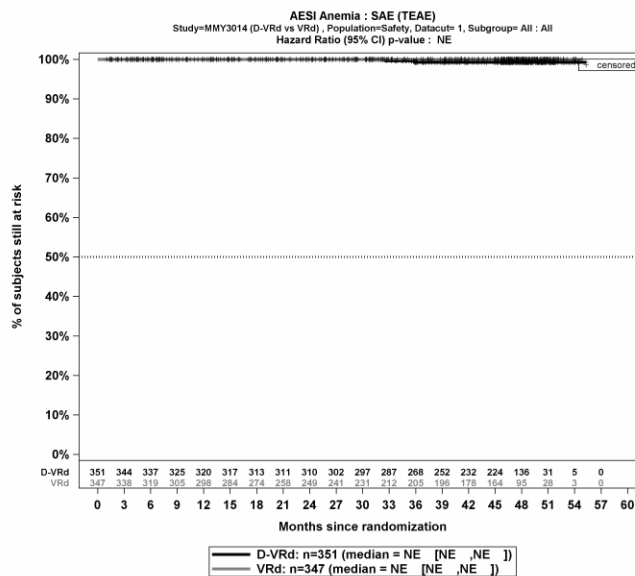
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



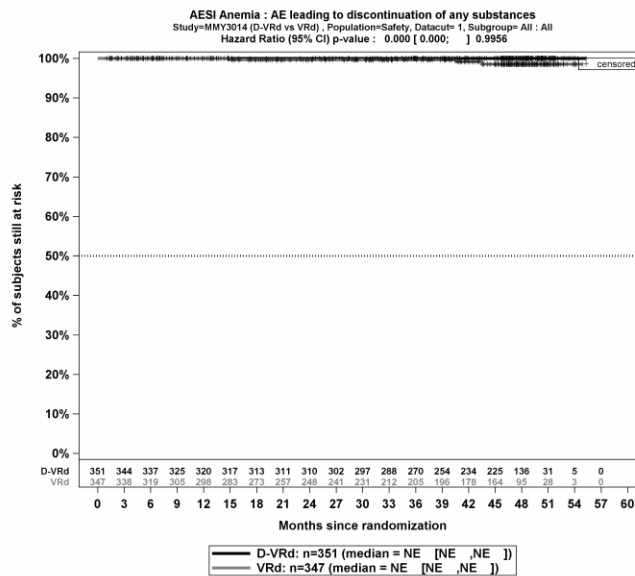
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



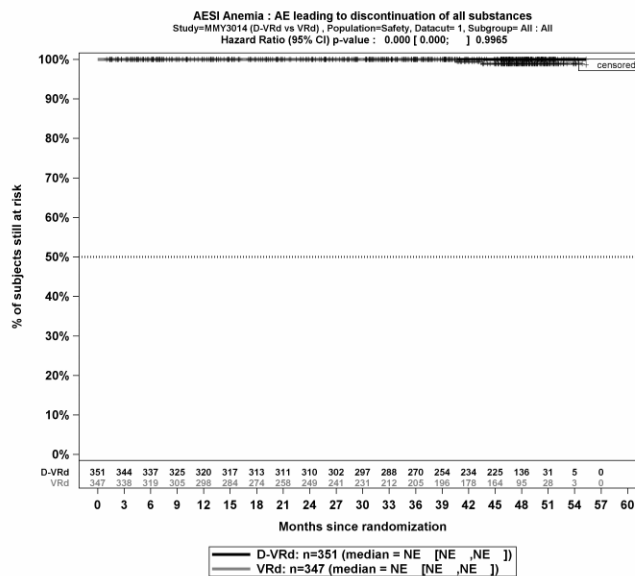
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Anämie Teilsequenz	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
Teilsequenz								
Gesamt UE								
PERSEUS	56/351 (16,0%)	NA [NA; NA]	52/347 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,71; 1,62] p=0,7289	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7296	0,90% [-4,40%; 6,30%] p=0,7292	1,06 [0,72; 1,54] p=0,7766
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,48; 1,83] p=0,8393	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8396	-0,30% [-3,60%; 2,90%] p=0,8394	0,92 [0,48; 1,75] p=0,7875
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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 Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (16,0%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (15,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,72; 1,54]; p=0,7766).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (5,1%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (5,5%). 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=0,92 [0,48; 1,75]; p=0,7875).

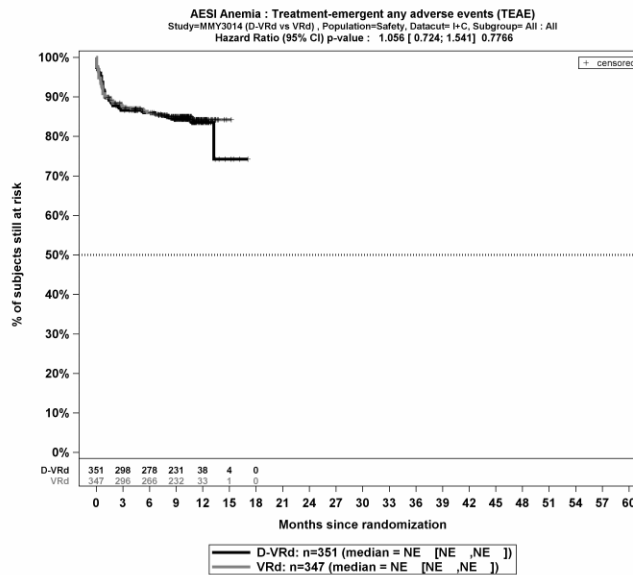
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Die Abbildung 4-196 bis Abbildung 4-200 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle*

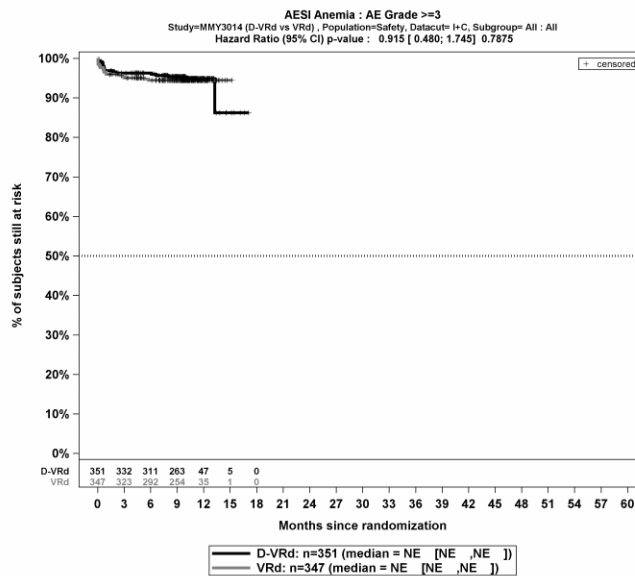
Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

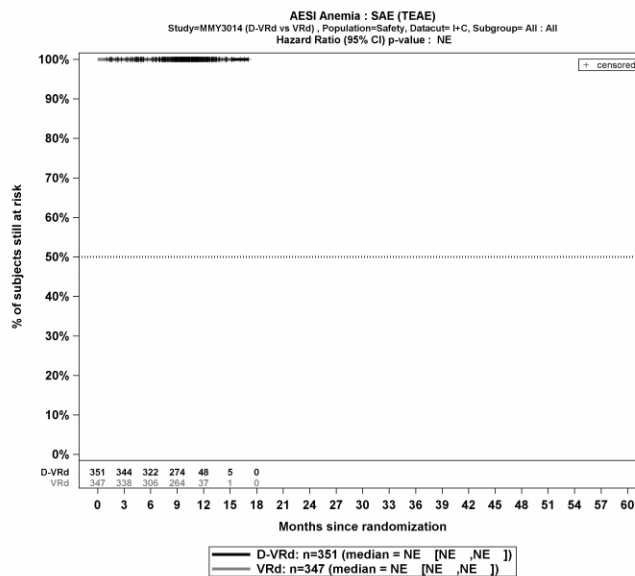
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



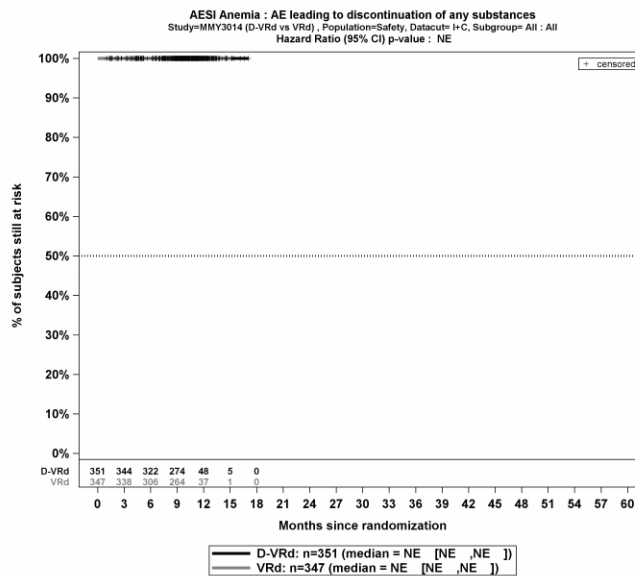
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



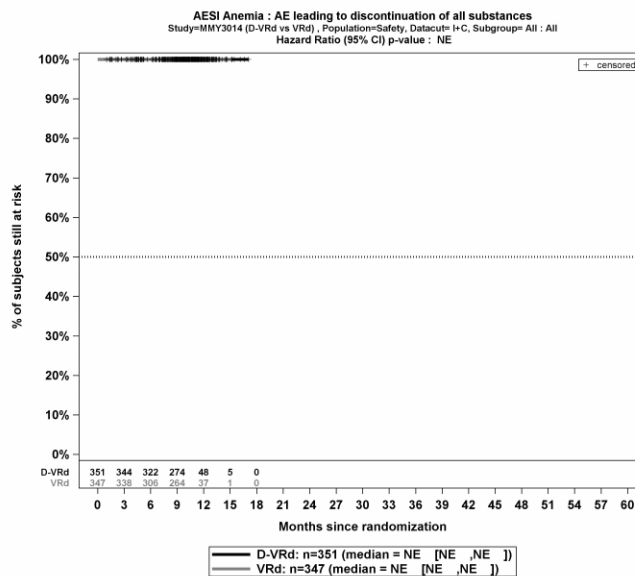
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – Anämie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

PT-Aggregation Thrombozytopenie**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	170/351 (48,4%)	44,12 [20,37; NA]	119/347 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,32; 2,42] p=0,0001	1,41 [1,18; 1,70] p=0,0002	14,20% [6,90%; 21,40%] p=0,0001	1,52 [1,20; 1,93] p=0,0004
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	102/351 (29,1%)	NA [NA; NA]	60/347 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,37; 2,82] p=0,0002	1,68 [1,27; 2,23] p=0,0003	11,80% [5,60%; 17,90%] p=0,0002	1,76 [1,28; 2,42] p=0,0005
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,14] p=0,8212	1,12 [0,41; 3,04] p=0,8209	0,20% [-1,90%; 2,40%] p=0,8212	0,96 [0,35; 2,67] p=0,9441

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

UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,60] p=0,1444	0,33 [0,07; 1,59] p=0,1661	-1,20% [-2,80%; 0,40%] p=0,1474	0,26 [0,05; 1,31] p=0,1036

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 30 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 170 Ereignisse (48,4%) und im Kontrollarm 119 Ereignisse (34,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,79 [1,32; 2,42]; p=0,0001), das Relative Risiko (RR=1,41 [1,18; 1,70]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=14,20% [6,90%; 21,40%]; p=0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 44,12 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004).

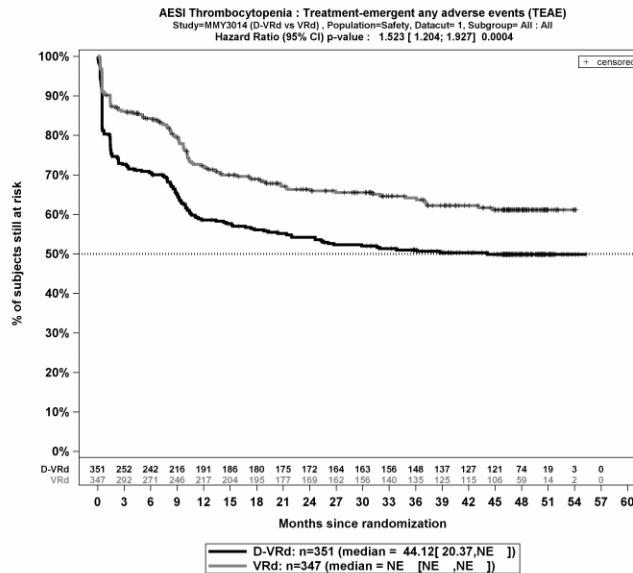
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 102 Ereignisse (29,1%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (17,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,97 [1,37; 2,82]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,68 [1,27; 2,23]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=11,80% [5,60%; 17,90%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (2,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,35; 2,67]; p=0,9441).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,05; 1,31]; p=0,1036).

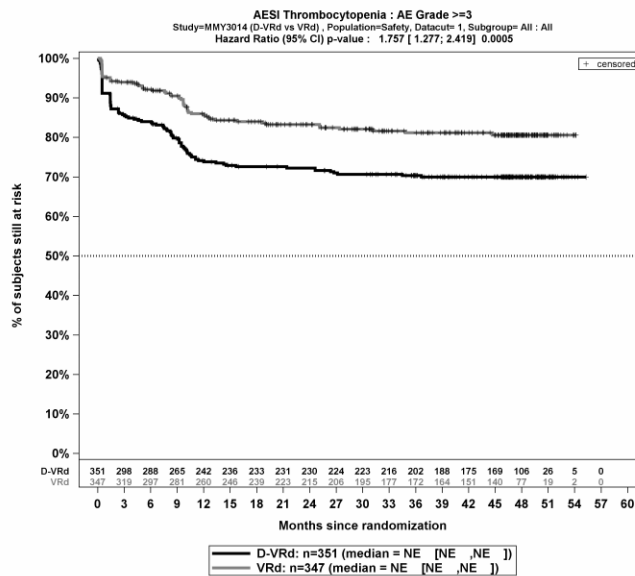
Die Abbildung 4-201 bis Abbildung 4-205 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Thrombozytopenie* – *Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

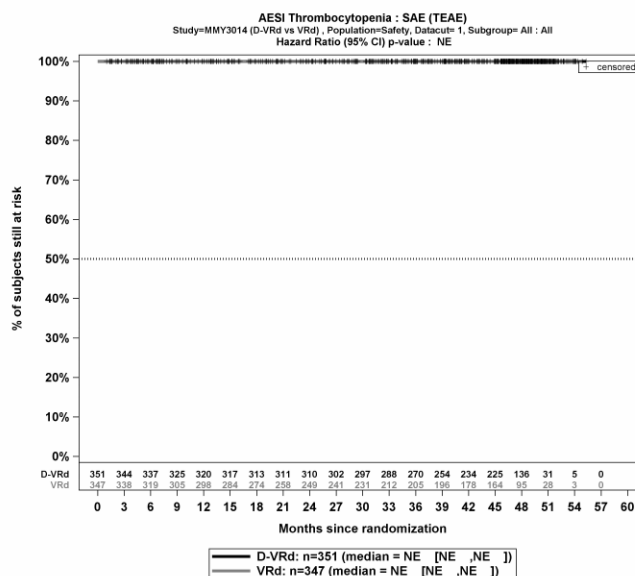
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Thrombozytopenie* – *Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

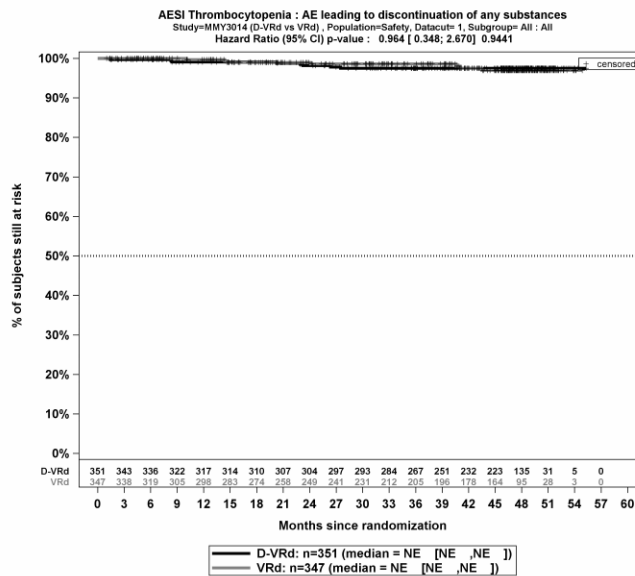
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

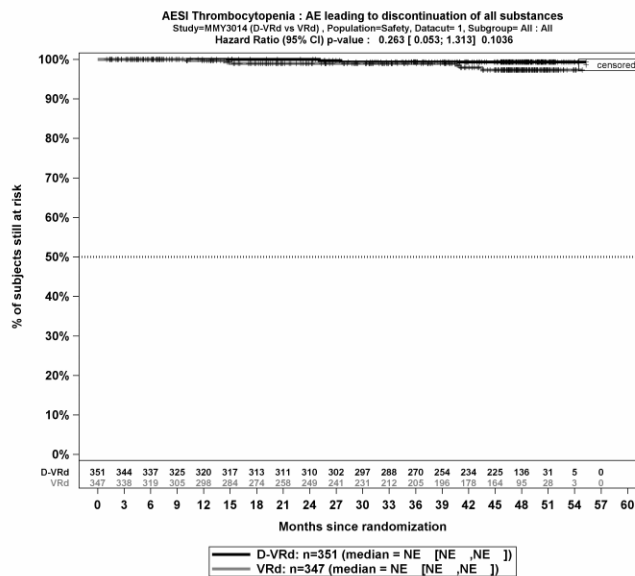
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie– Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	144/351 (41,0%)	13,37 [11,01; NA]	91/347 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,42; 2,68] p<0,0001	1,57 [1,26; 1,95] p<0,0001	14,80% [7,90%; 21,80%] p<0,0001	1,71 [1,31; 2,22] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	92/351 (26,2%)	14,52 [13,37; NA]	47/347 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,54; 3,35] p<0,0001	1,94 [1,41; 2,67] p<0,0001	12,70% [6,80%; 18,50%] p<0,0001	2,02 [1,42; 2,88] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,10%; 1,80%] p=0,0816	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – Thrombozytopenie Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 144 Ereignisse (41,0%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (26,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,95 [1,42; 2,68]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,57 [1,26; 1,95]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=14,80% [7,90%; 21,80%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,37 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,71 [1,31; 2,22]; p<0,0001).

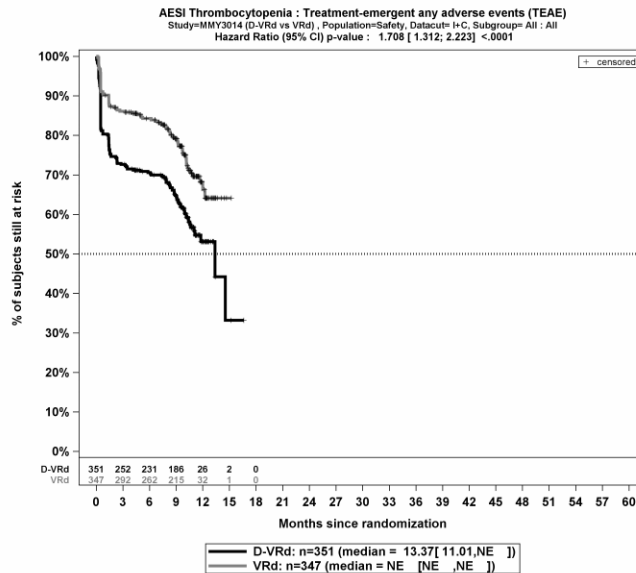
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 92 Ereignisse (26,2%) und im Kontrollarm 47 Ereignisse (13,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,27 [1,54; 3,35]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,94 [1,41; 2,67]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=12,70% [6,80%; 18,50%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,52 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,02 [1,42; 2,88]; p<0,0001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9%) 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

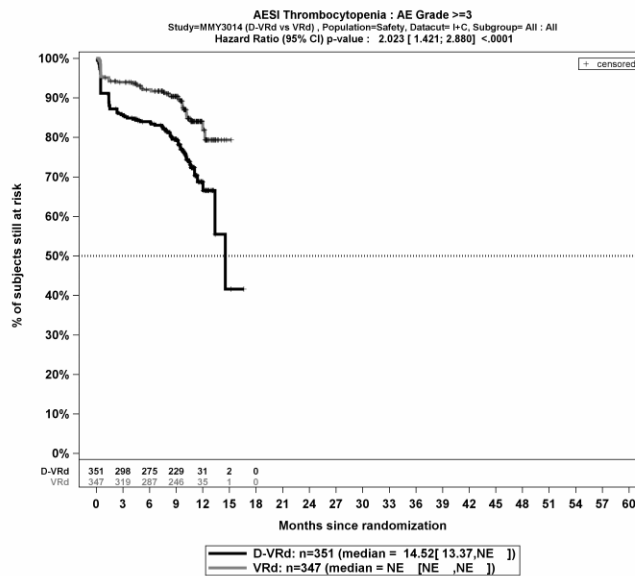
Die Abbildung 4-206 bis Abbildung 4-210 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Thrombozytopenie* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

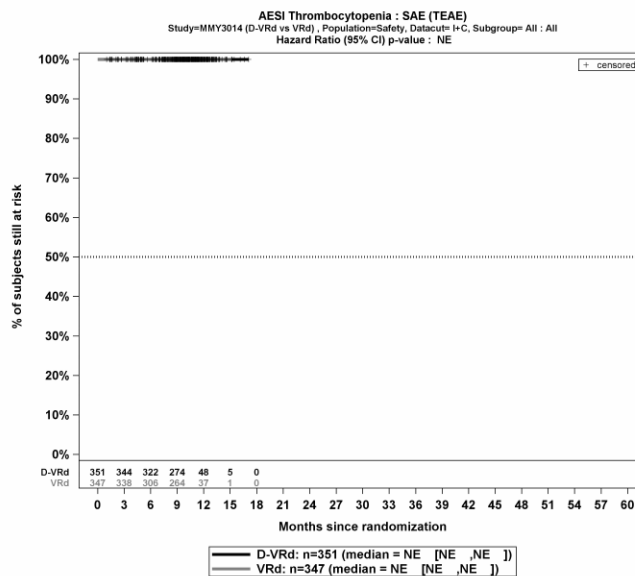
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Thrombozytopenie* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



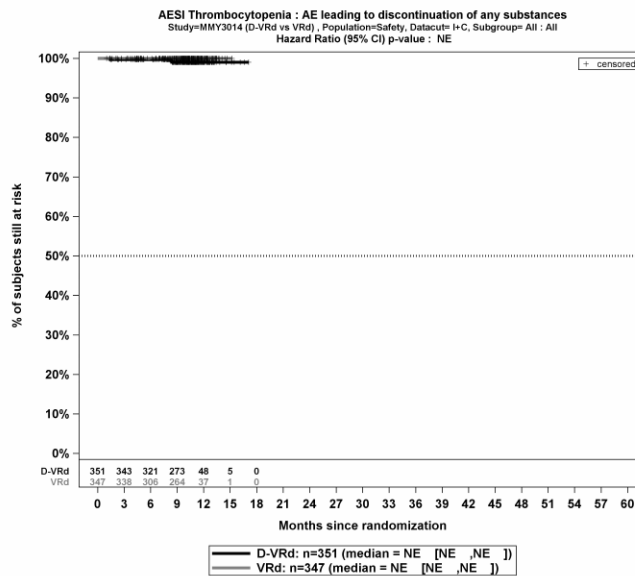
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



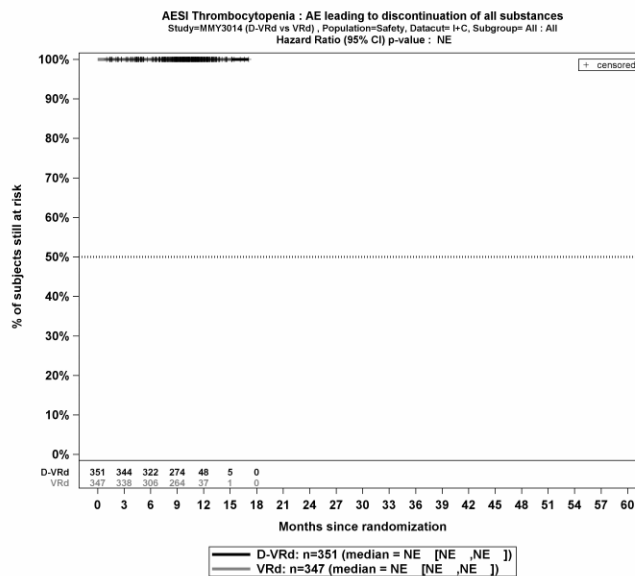
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

PT-Aggregation Lymphopenie

Gesamtsequenz

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Lymphopenie Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,01; 5,02] p=0,0424	2,18 [1,01; 4,72] p=0,0478	3,10% [0,10%; 6,00%] p=0,0407	2,05 [0,93; 4,51] p=0,0738
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,16; 11,01] p=0,0185	3,46 [1,15; 10,39] p=0,0273	2,80% [0,50%; 5,20%] p=0,0173	3,25 [1,07; 9,89] p=0,0377
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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 – Lymphopenie Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 30 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (5,7%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,25 [1,01; 5,02]; p=0,0424), das Relative Risiko (RR=2,18 [1,01; 4,72]; p=0,0478) und die Risikodifferenz (RD=3,10% [0,10%; 6,00%]; p=0,0407) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,05 [0,93; 4,51]; p=0,0738).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (4,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,58 [1,16; 11,01]; p=0,0185), das Relative Risiko (RR=3,46 [1,15; 10,39]; p=0,0273) und die Risikodifferenz (RD=2,80% [0,50%; 5,20%]; p=0,0173) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377).

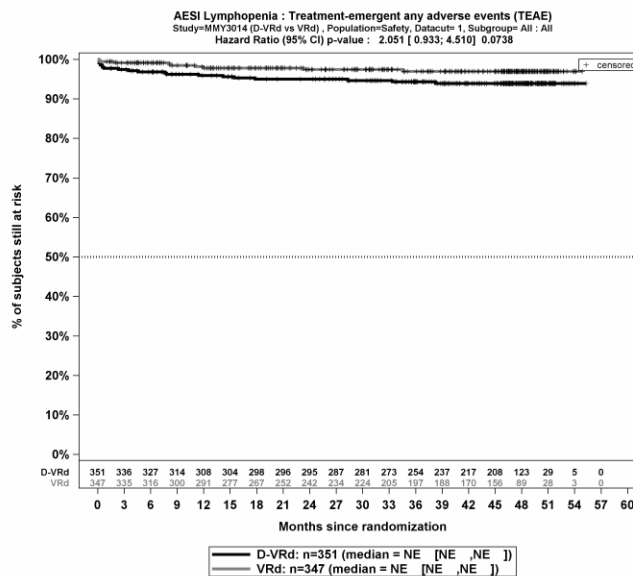
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Die Abbildung 4-211 bis Abbildung 4-215 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE*

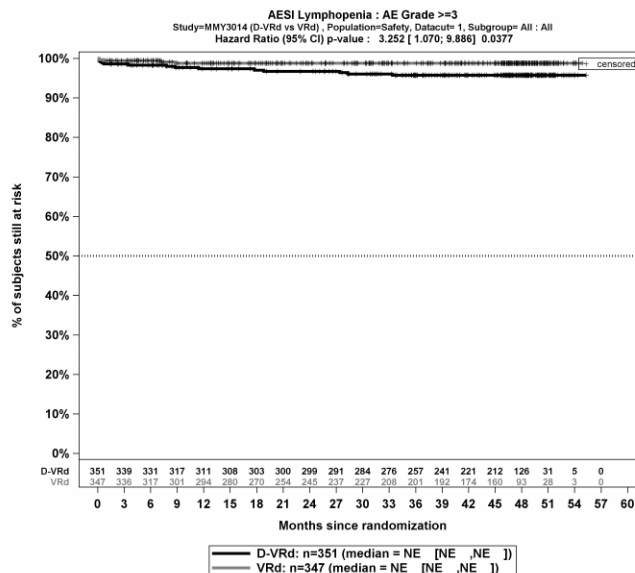
(CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

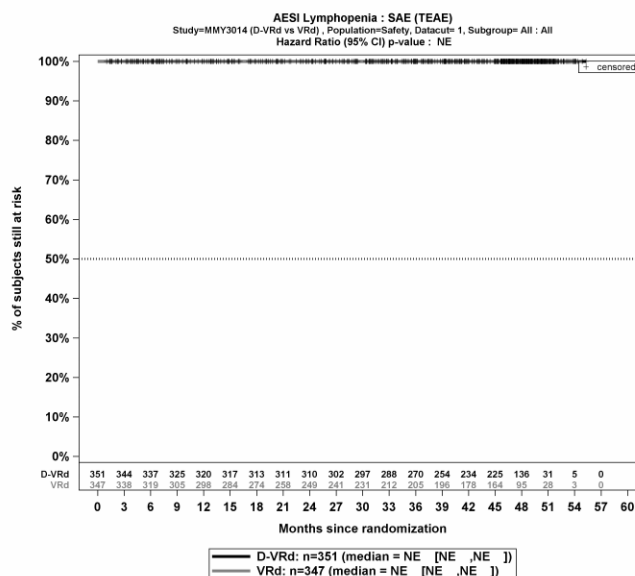
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



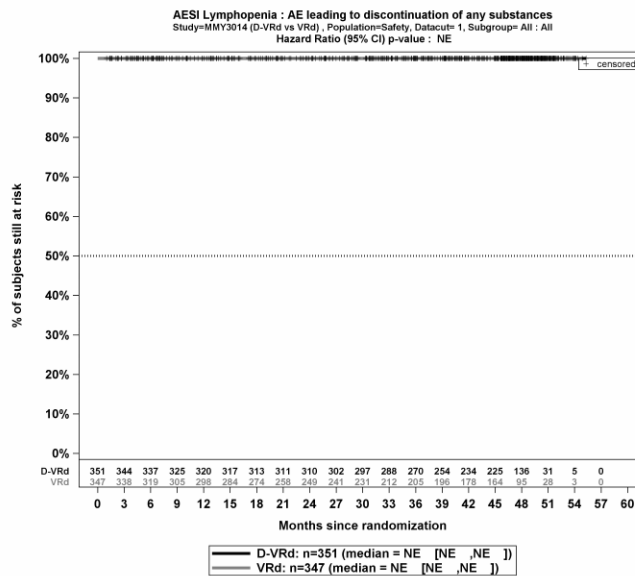
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

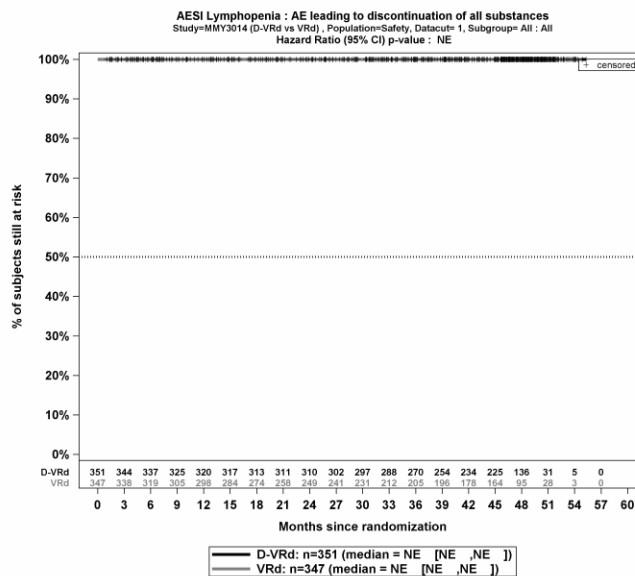
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Lymphopenie Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,84; 6,89] p=0,0921	2,36 [0,84; 6,62] p=0,1023	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0903	2,32 [0,82; 6,59] p=0,1137
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,51; 6,07] p=0,3703	1,73 [0,51; 5,84] p=0,3752	0,80% [-1,00%; 2,70%] p=0,3681	1,69 [0,49; 5,78] p=0,4014
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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 – Lymphopenie Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (3,4%) und im Kontrollarm 5 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=2,32 [0,82; 6,59]; p=0,1137).

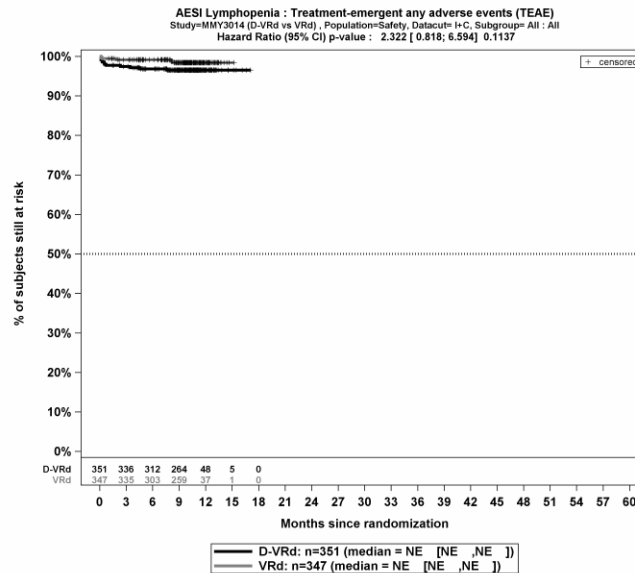
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (2,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz 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=1,69 [0,49; 5,78]; p=0,4014).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

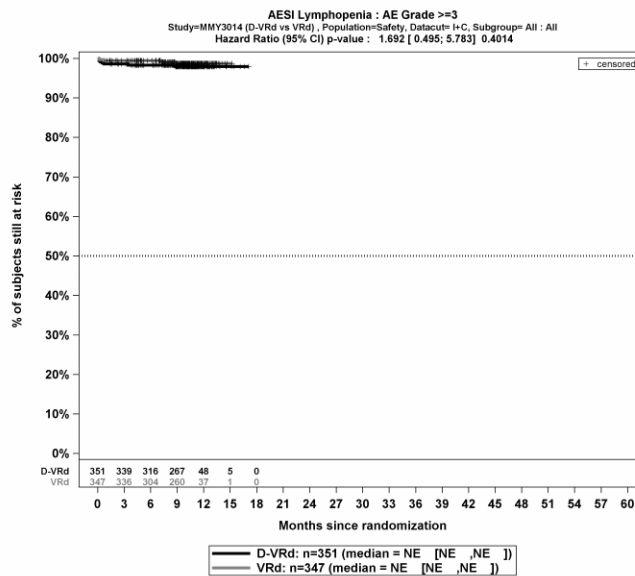
Die Abbildung 4-216 bis Abbildung 4-220 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Lymphopenie* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

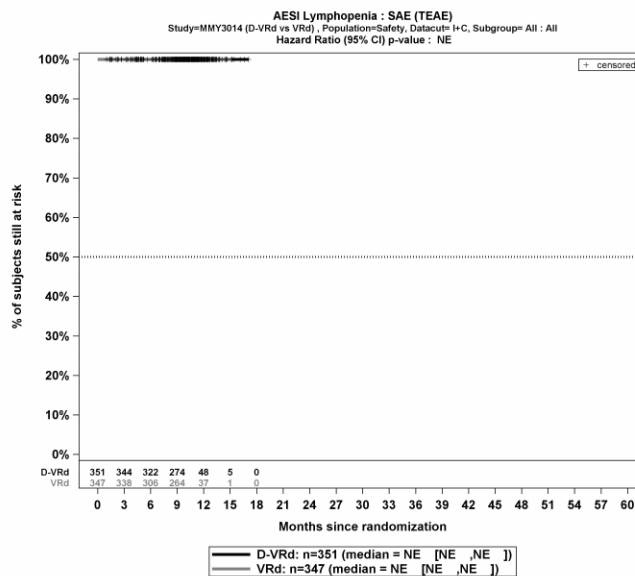
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Lymphopenie* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



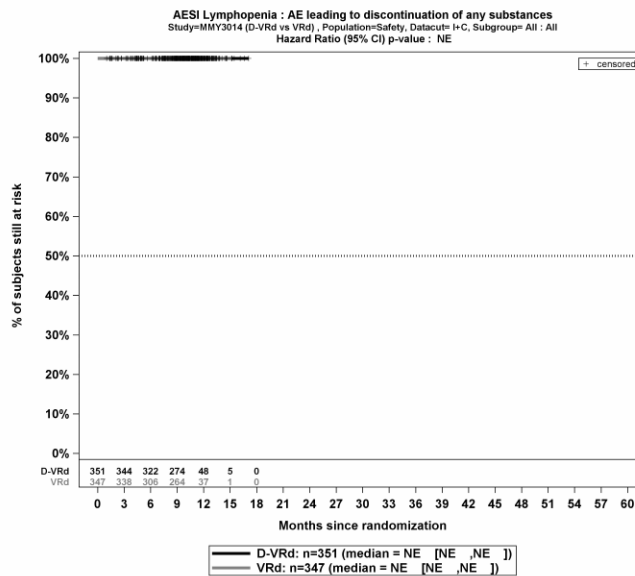
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



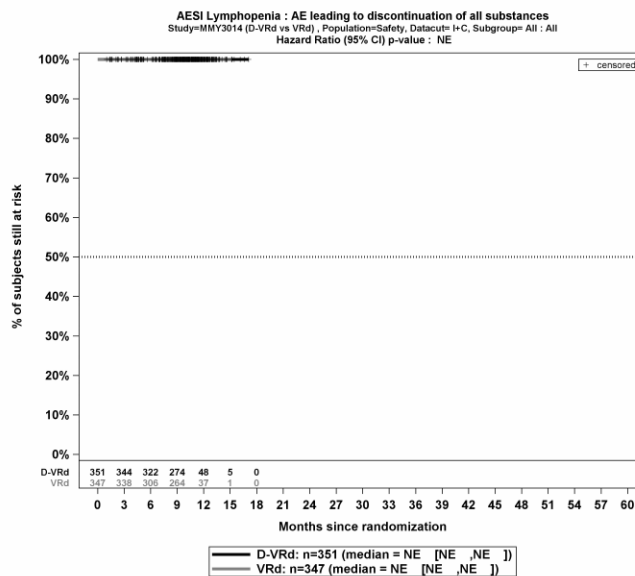
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

SMQ Blutungen**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	48/351 (13,7%)	NA [NA; NA]	40/347 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,90] p=0,3973	1,19 [0,80; 1,75] p=0,3966	2,10% [-2,80%; 7,10%] p=0,3956	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7580
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,11] p=0,5570	0,73 [0,26; 2,08] p=0,5591	-0,60% [-2,70%; 1,50%] p=0,5596	0,65 [0,23; 1,89] p=0,4309
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,14; 1,62] p=0,2309	0,49 [0,15; 1,61] p=0,2406	-1,20% [-3,10%; 0,80%] p=0,2317	0,44 [0,13; 1,46] p=0,1802
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,33] p=0,5474	0,49 [0,04; 5,34] p=0,5559	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5490	0,44 [0,04; 4,84] p=0,5001

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

UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,33] p=0,5474	0,49 [0,04; 5,34] p=0,5559	-0,30% [-1,30%; 0,70%] p=0,5490	0,44 [0,04; 4,84] p=0,5001

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE16 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (13,7%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (11,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,70; 1,63]; p=0,7580).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,23; 1,89]; p=0,4309).

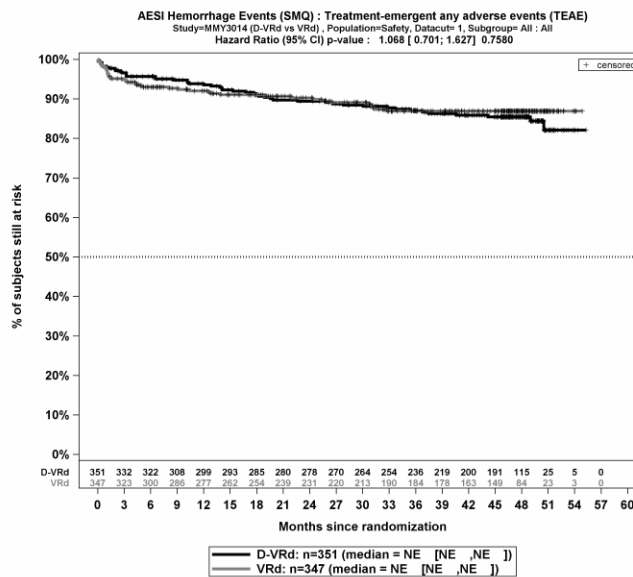
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,13; 1,46]; p=0,1802).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,04; 4,84]; p=0,5001).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,04; 4,84]; p=0,5001).

Die Abbildung 4-221 bis Abbildung 4-225 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle*

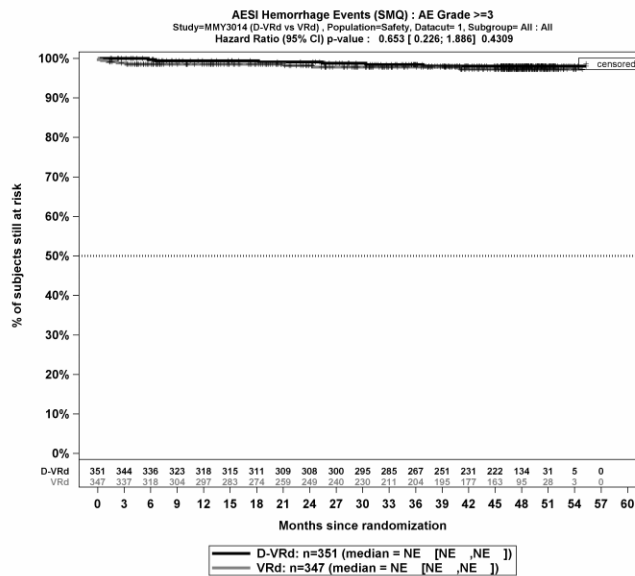
Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

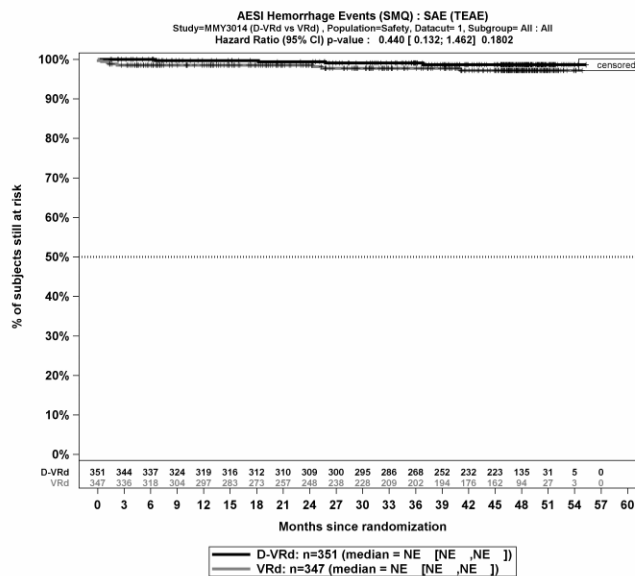
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



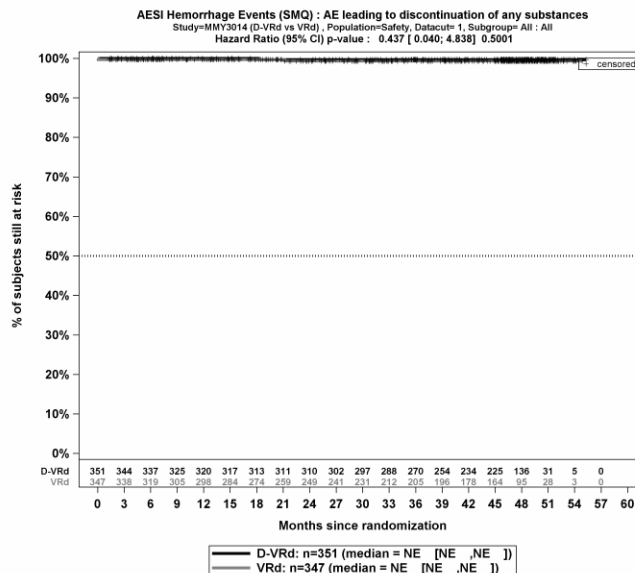
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

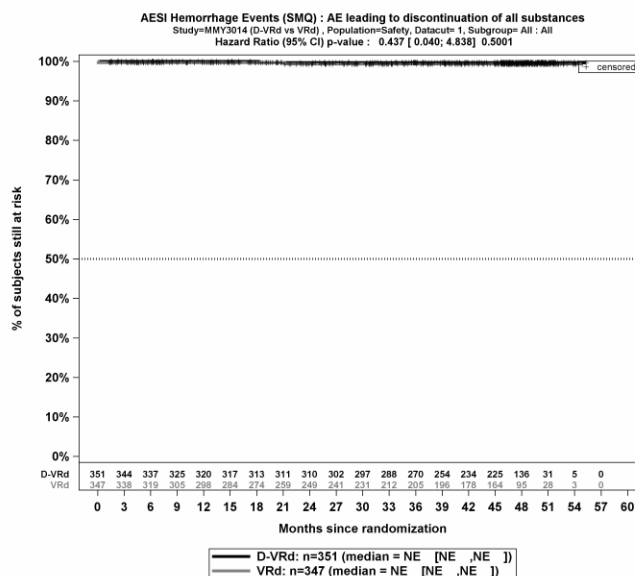
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	21/351 (6,0%)	NA [14,03; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3462	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3481	-1,80% [-5,60%; 2,00%] p=0,3468	0,71 [0,40; 1,27] p=0,2550
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,07; 2,01] p=0,2429	0,39 [0,08; 2,00] p=0,2601	-0,90% [-2,40%; 0,60%] p=0,2445	0,38 [0,07; 1,96] p=0,2488
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,65] p=0,0950	0,20 [0,02; 1,66] p=0,1347	-1,20% [-2,50%; 0,20%] p=0,0958	0,19 [0,02; 1,62] p=0,1290
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975

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

UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (6,0%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (7,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,40; 1,27]; p=0,2550).

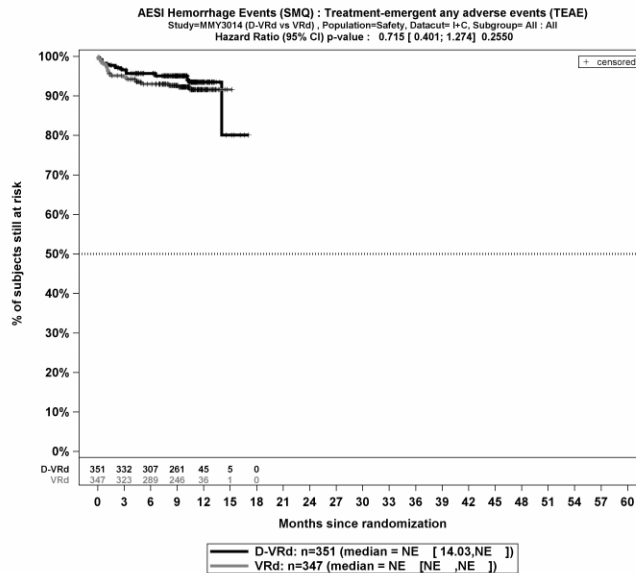
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (1,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben 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=0,38 [0,07; 1,96]; p=0,2488).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 5 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=0,19 [0,02; 1,62]; p=0,1290).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Die Abbildung 4-226 bis Abbildung 4-230 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *SMQ Blutungen* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.

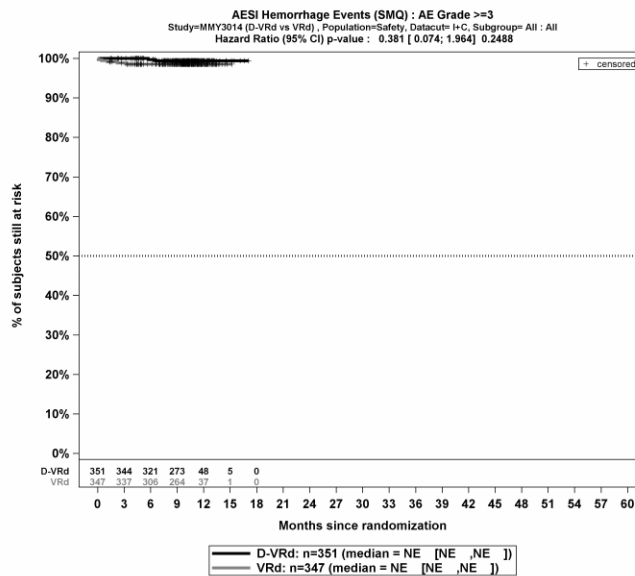


Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *SMQ Blutungen* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS,

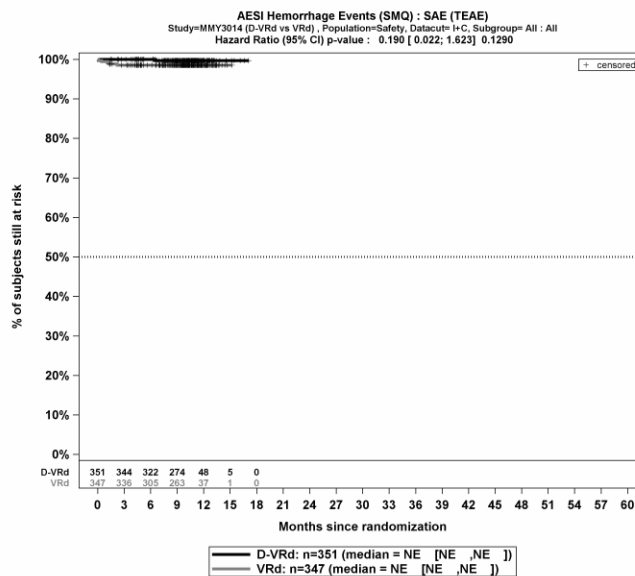
1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

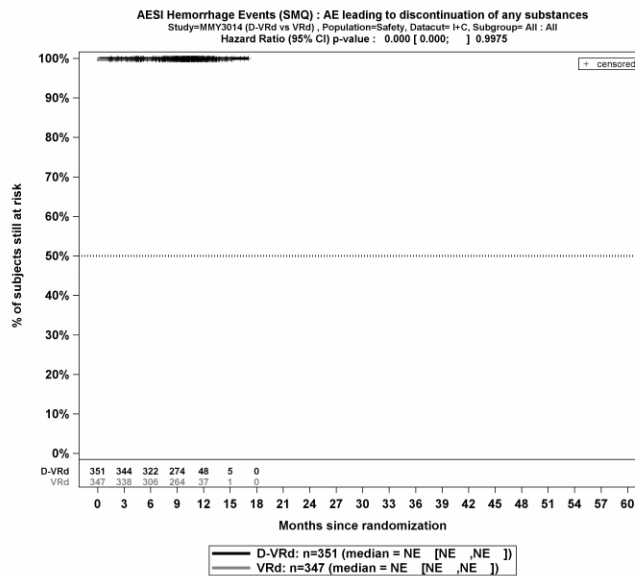
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

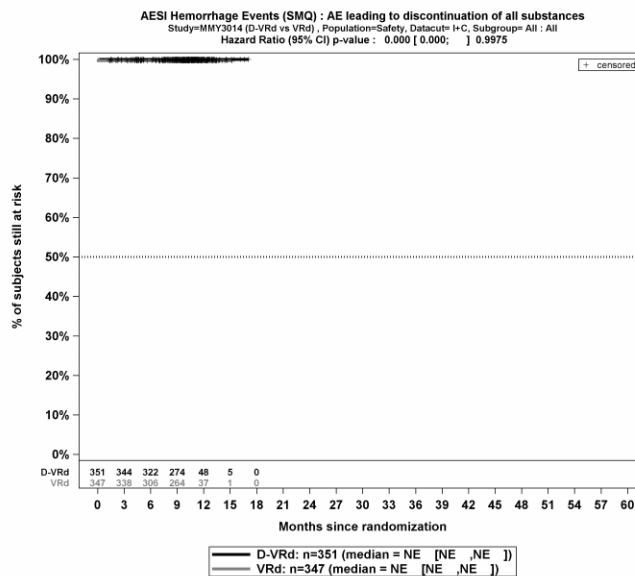
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65)

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	305/351 (86,9%)	5,29 [3,48; 6,77]	266/347 (76,7%)	6,77 [4,86; 11,04]	2,02 [1,36; 3,00] p=0,0005	1,13 [1,06; 1,22] p=0,0005	10,30% [4,60%; 16,00%] p=0,0004	1,22 [1,04; 1,44] p=0,0173
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	124/351 (35,3%)	NA [NA; NA]	97/347 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [1,02; 1,94] p=0,0357	1,26 [1,01; 1,58] p=0,0367	7,40% [0,50%; 14,30%] p=0,0349	1,19 [0,91; 1,55] p=0,2017
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	123/351 (35,0%)	NA [NA; NA]	95/347 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [1,04; 1,98] p=0,0291	1,28 [1,02; 1,60] p=0,0299	7,60% [0,80%; 14,50%] p=0,0282	1,19 [0,91; 1,56] p=0,1959
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,72; 3,92] p=0,2249	1,64 [0,73; 3,68] p=0,2292	1,70% [-1,00%; 4,30%] p=0,2226	1,37 [0,60; 3,15] p=0,4551

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

UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,17] p=0,8145	1,13 [0,41; 3,07] p=0,8141	0,30% [-1,90%; 2,40%] p=0,8139	0,90 [0,33; 2,50] p=0,8400

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE13 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 305 Ereignisse (86,9%) und im Kontrollarm 266 Ereignisse (76,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,02 [1,36; 3,00]; p=0,0005), das Relative Risiko (RR=1,13 [1,06; 1,22]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=10,30% [4,60%; 16,00%]; p=0,0004) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,29 Monate im Behandlungsarm und 6,77 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 124 Ereignisse (35,3%) und im Kontrollarm 97 Ereignisse (28,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,41 [1,02; 1,94]; p=0,0357), das Relative Risiko (RR=1,26 [1,01; 1,58]; p=0,0367) und die Risikodifferenz (RD=7,40% [0,50%; 14,30%]; p=0,0349) 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=1,19 [0,91; 1,55]; p=0,2017).

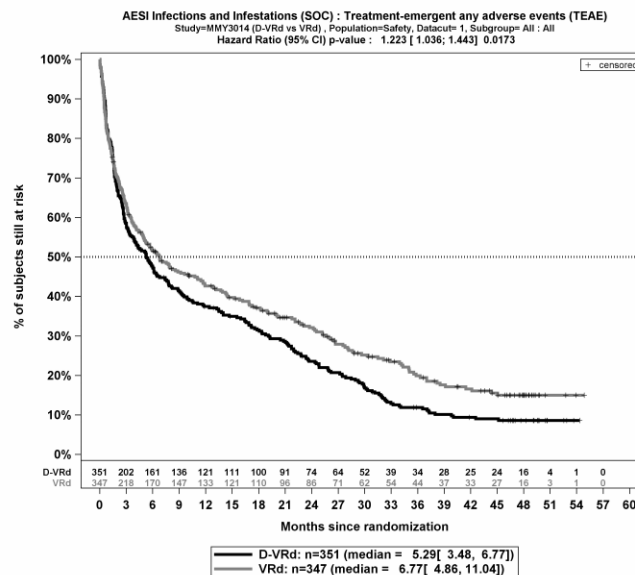
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 123 Ereignisse (35,0%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (27,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,43 [1,04; 1,98]; p=0,0291), das Relative Risiko (RR=1,28 [1,02; 1,60]; p=0,0299) und die Risikodifferenz (RD=7,60% [0,80%; 14,50%]; p=0,0282) 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=1,19 [0,91; 1,56]; p=0,1959).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [0,60; 3,15]; p=0,4551).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (2,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des

Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,33; 2,50]; p=0,8400).

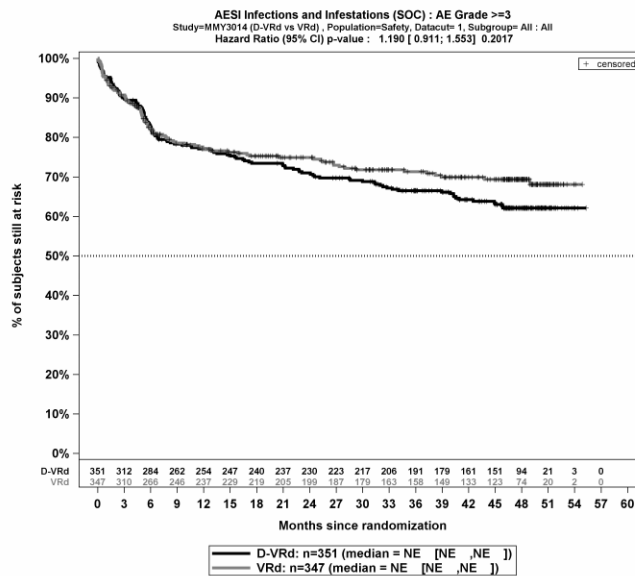
Die Abbildung 4-231 bis Abbildung 4-235 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

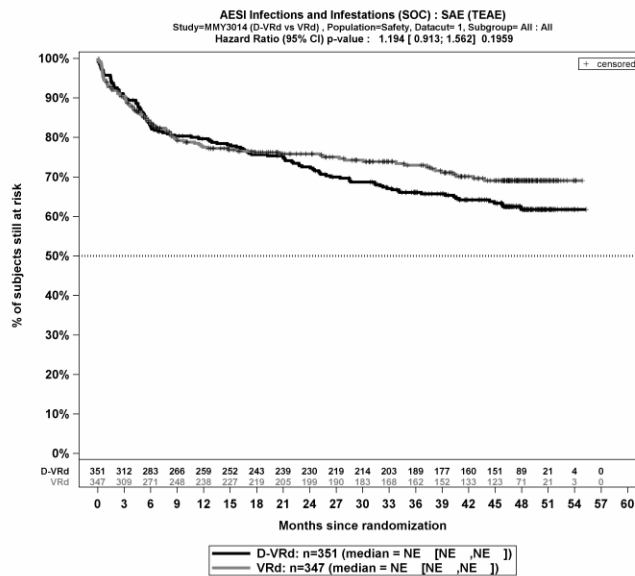
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

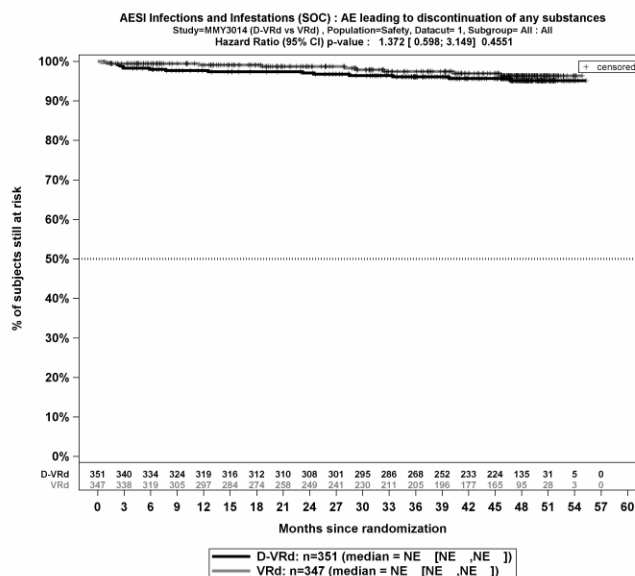
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

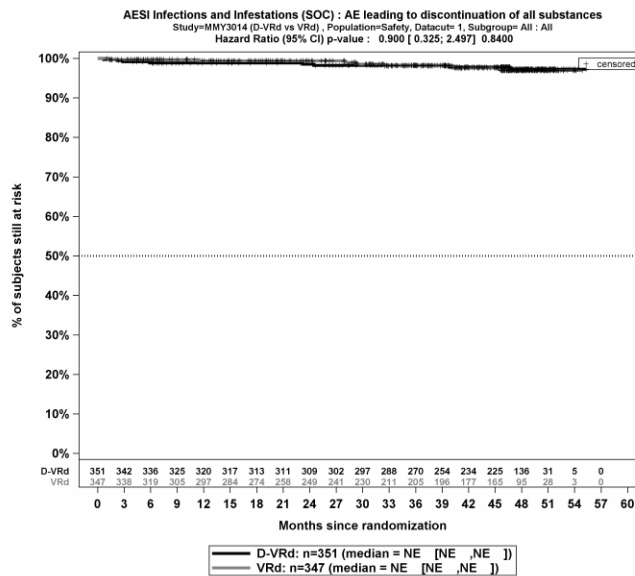
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE*, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – *UE* von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilsequenz

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	210/351 (59,8%)	5,29 [3,48; 6,50]	188/347 (54,2%)	6,77 [4,86; 11,11]	1,26 [0,94; 1,71] p=0,1279	1,10 [0,97; 1,26] p=0,1273	5,70% [-1,60%; 13,00%] p=0,1257	1,14 [0,94; 1,39] p=0,1877
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	77/351 (21,9%)	NA [NA; NA]	75/347 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9235	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9232	0,30% [-5,80%; 6,40%] p=0,9231	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9974
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	68/351 (19,4%)	NA [NA; NA]	71/347 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7097	0,94 [0,70; 1,27] p=0,7088	-1,10% [-7,00%; 4,80%] p=0,7086	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6776
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,68 [0,70; 10,20] p=0,1345	2,63 [0,70; 9,86] p=0,1503	1,40% [-0,40%; 3,20%] p=0,1321	2,59 [0,69; 9,75] p=0,1606

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

UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen <i>Teilsequenz</i>	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)								
PERSEUS	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,36; 11,04] p=0,4195	1,99 [0,36; 10,81] p=0,4274	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,4164	1,95 [0,36; 10,65] p=0,4414
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 210 Ereignisse (59,8%) und im Kontrollarm 188 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 5,29 Monate im Behandlungsarm und 6,77 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,94; 1,39]; p=0,1877).

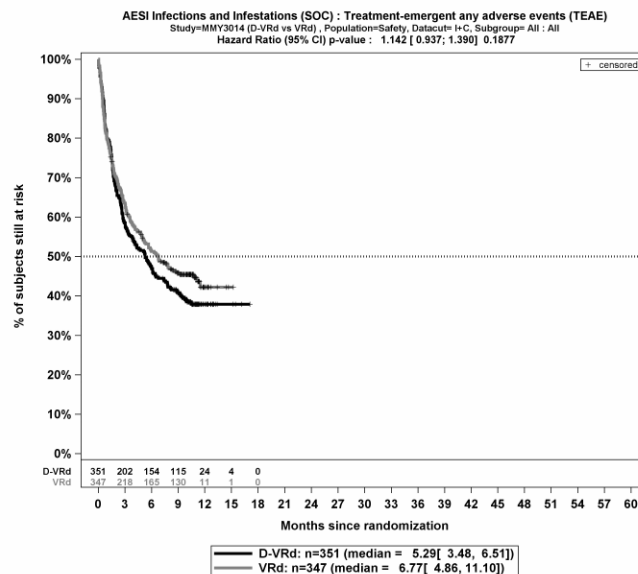
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 77 Ereignisse (21,9%) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (21,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,73; 1,37]; p=0,9974).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (19,4%) und im Kontrollarm 71 Ereignisse (20,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,67; 1,30]; p=0,6776).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,3%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,9%). 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=2,59 [0,69; 9,75]; p=0,1606).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,95 [0,36; 10,65]; p=0,4414).

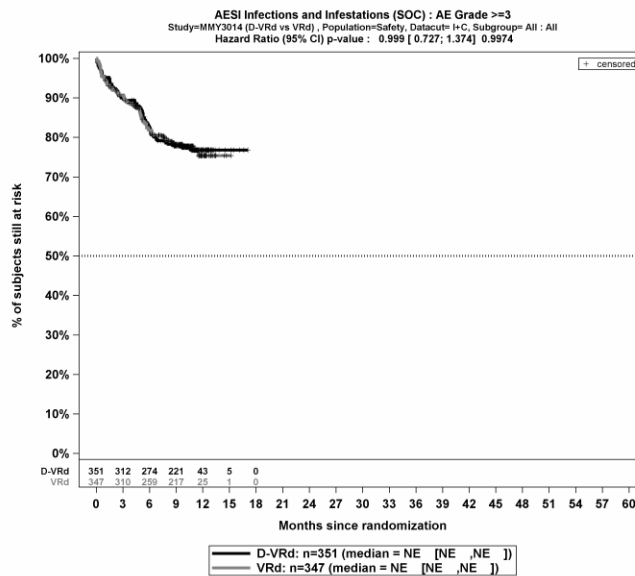
Die Abbildung 4-236 bis Abbildung 4-240 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

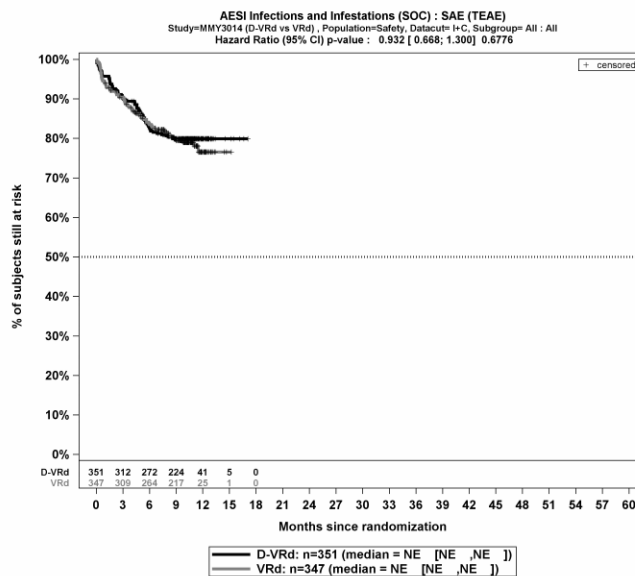
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

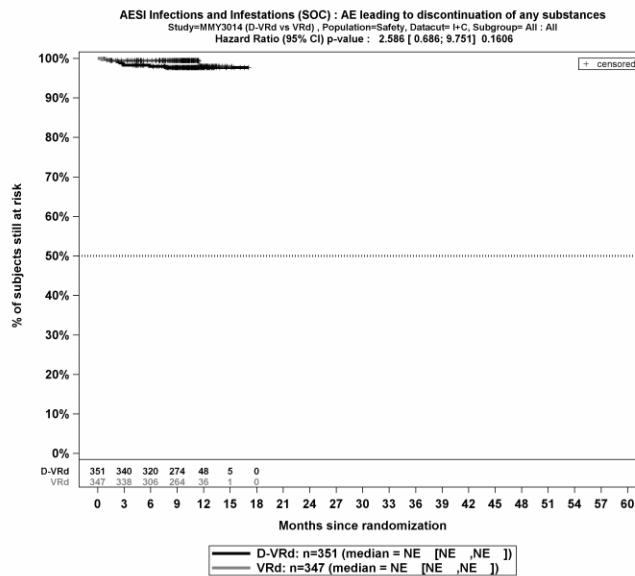
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

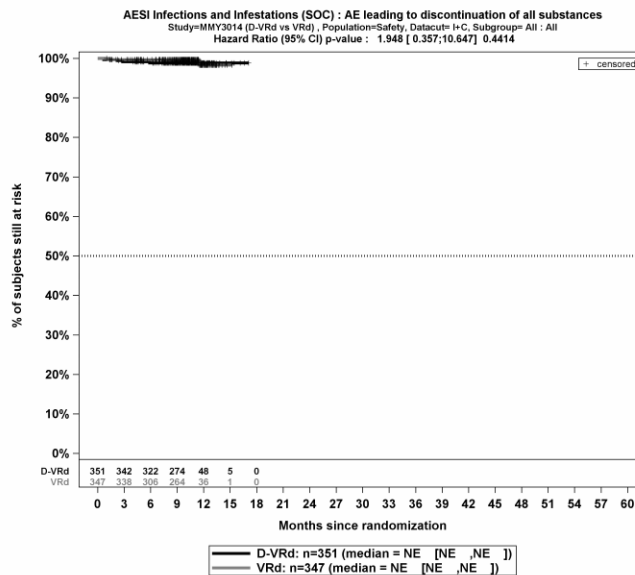
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

PT-Aggregation COVID-19**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	133/351 (37,9%)	NA [42,12; NA]	87/347 (25,1%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,32; 2,53] p=0,0003	1,51 [1,21; 1,89] p=0,0003	12,80% [6,00%; 19,60%] p=0,0002	1,23 [0,94; 1,61] p=0,1342
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,14; 5,49] p=0,0187	2,43 [1,13; 5,23] p=0,0236	3,70% [0,60%; 6,70%] p=0,0179	2,18 [1,00; 4,74] p=0,0497
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	23/351 (6,6%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,10; 4,98] p=0,0226	2,28 [1,09; 4,75] p=0,0278	3,70% [0,50%; 6,80%] p=0,0221	2,08 [0,99; 4,39] p=0,0531
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,95 [0,44; 35,13] p=0,1875	3,92 [0,43; 35,73] p=0,2250	0,80% [-0,40%; 2,10%] p=0,1850	3,57 [0,40; 32,21] p=0,2566

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,84] p=0,9818	0,97 [0,06; 16,18] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9817	0,97 [0,06; 15,50] p=0,9825
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE02COV, TSFAE03COV (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 133 Ereignisse (37,9%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (25,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,82 [1,32; 2,53]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=1,51 [1,21; 1,89]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=12,80% [6,00%; 19,60%]; p=0,0002) 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=1,23 [0,94; 1,61]; p=0,1342).

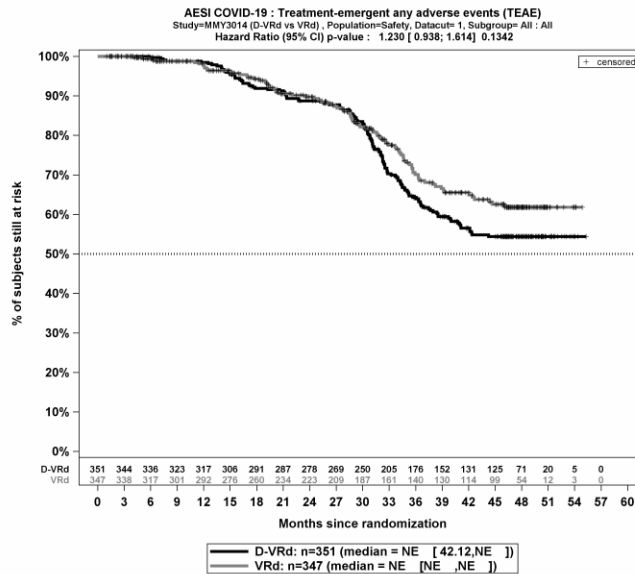
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (6,3%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,50 [1,14; 5,49]; p=0,0187), das Relative Risiko (RR=2,43 [1,13; 5,23]; p=0,0236) und die Risikodifferenz (RD=3,70% [0,60%; 6,70%]; p=0,0179) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,18 [1,00; 4,74]; p=0,0497).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (6,6%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (2,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,35 [1,10; 4,98]; p=0,0226), das Relative Risiko (RR=2,28 [1,09; 4,75]; p=0,0278) und die Risikodifferenz (RD=3,70% [0,50%; 6,80%]; p=0,0221) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,08 [0,99; 4,39]; p=0,0531).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,57 [0,40; 32,21]; p=0,2566).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,50]; p=0,9825).

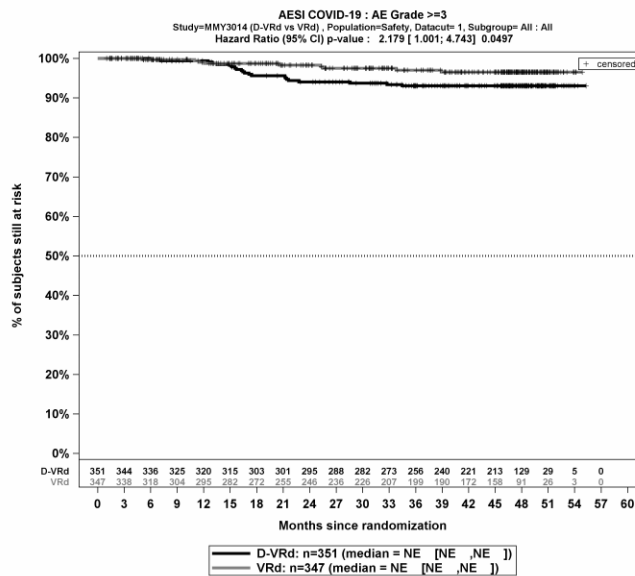
Die Abbildung 4-241 bis Abbildung 4-245 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

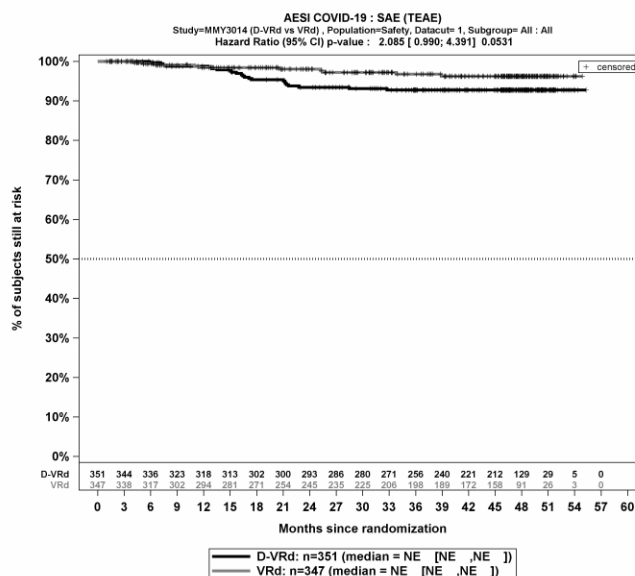
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



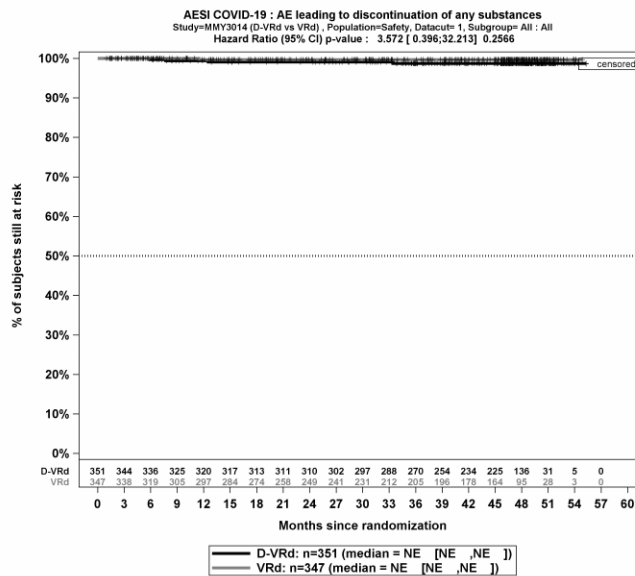
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

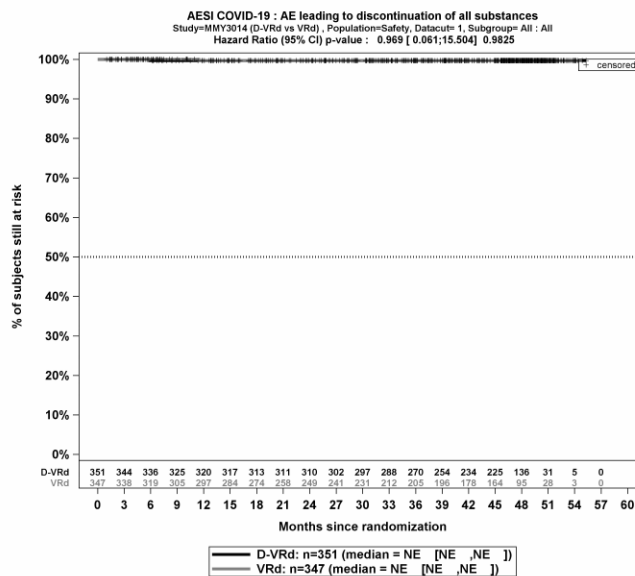
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

Teilsequenz

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,18; 2,33] p=0,5041	0,65 [0,18; 2,33] p=0,5095	-0,60% [-2,40%; 1,20%] p=0,5050	0,66 [0,18; 2,33] p=0,5132
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,10; 3,94] p=0,6280	0,64 [0,10; 3,95] p=0,6333	-0,30% [-1,60%; 0,90%] p=0,6289	0,66 [0,11; 3,97] p=0,6512
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,21; 2,93] p=0,7121	0,78 [0,21; 2,94] p=0,7141	-0,30% [-2,00%; 1,40%] p=0,7126	0,79 [0,21; 2,95] p=0,7278
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,18; 21,26] p=0,5848	1,94 [0,17; 22,19] p=0,5957	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5846	1,87 [0,17; 20,68] p=0,6091

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 Teilsequenz	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)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,84] p=0,9818	0,97 [0,06; 16,18] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9817	0,94 [0,06; 15,14] p=0,9676
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,18; 2,33]; p=0,5132).

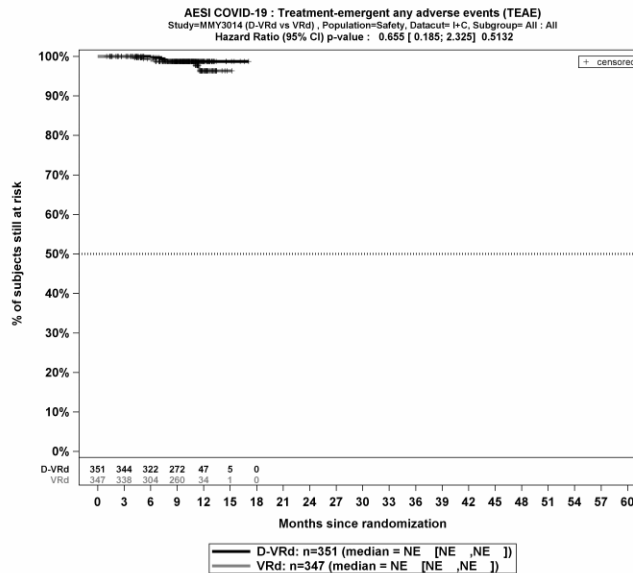
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,11; 3,97]; p=0,6512).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 5 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=0,79 [0,21; 2,95]; p=0,7278).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,87 [0,17; 20,68]; p=0,6091).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,06; 15,14]; p=0,9676).

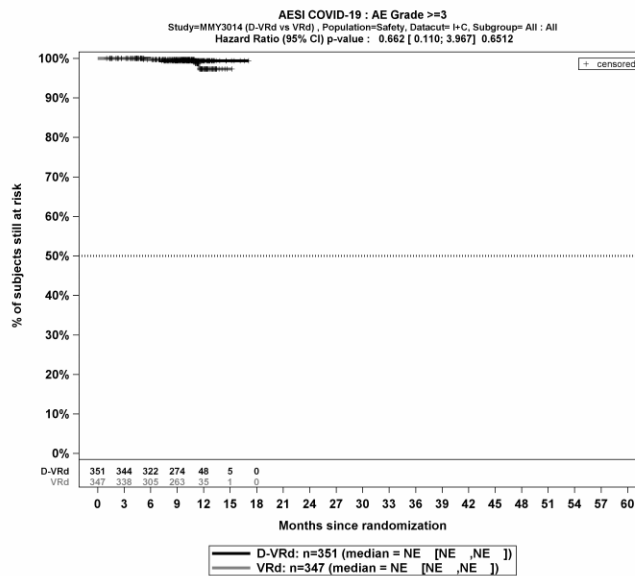
Abbildung 4-246 bis Abbildung 4-250 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

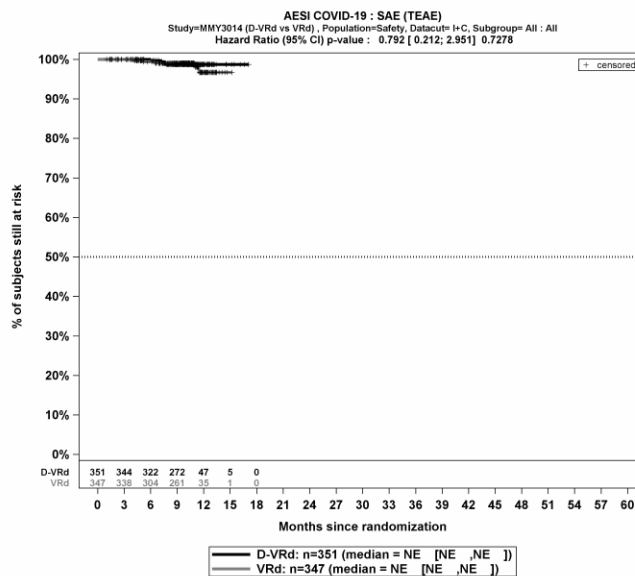
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



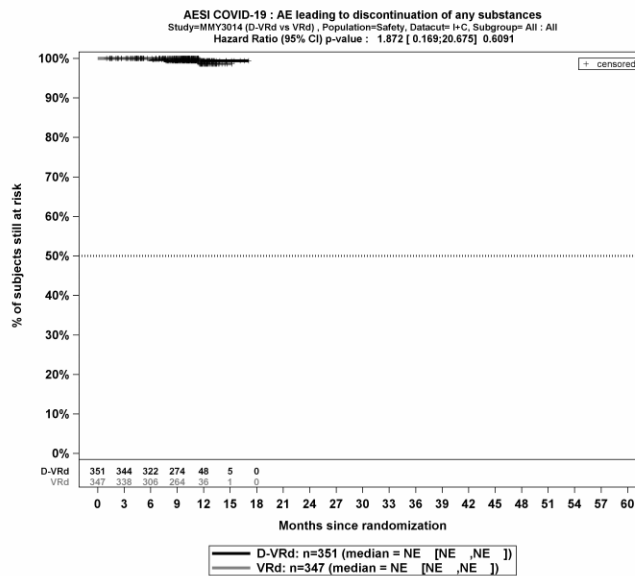
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

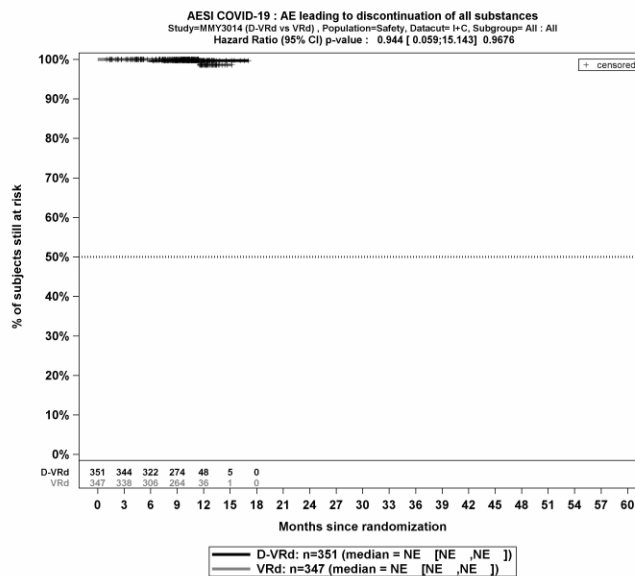
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19 – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

PT Hepatitis B-Reaktivierung**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,28; 3,46] p=0,9812	0,98 [0,29; 3,37] p=0,9812	0,00% [-1,80%; 1,70%] p=0,9811	0,85 [0,24; 2,94] p=0,7948
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE18 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 5 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=0,85 [0,24; 2,94]; p=0,7948).

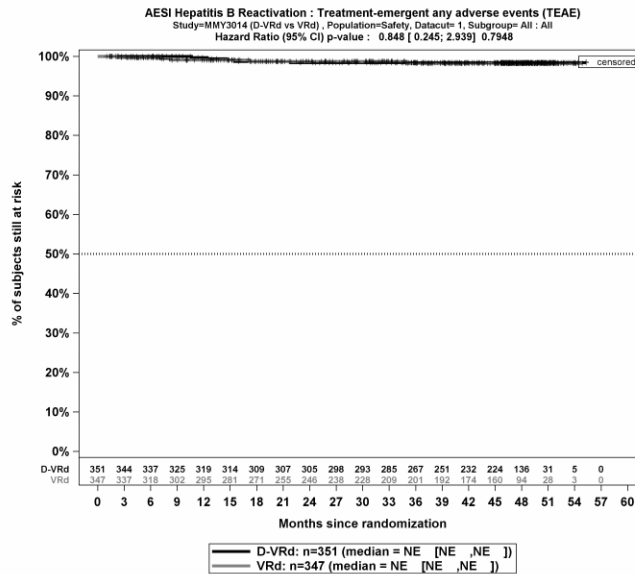
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

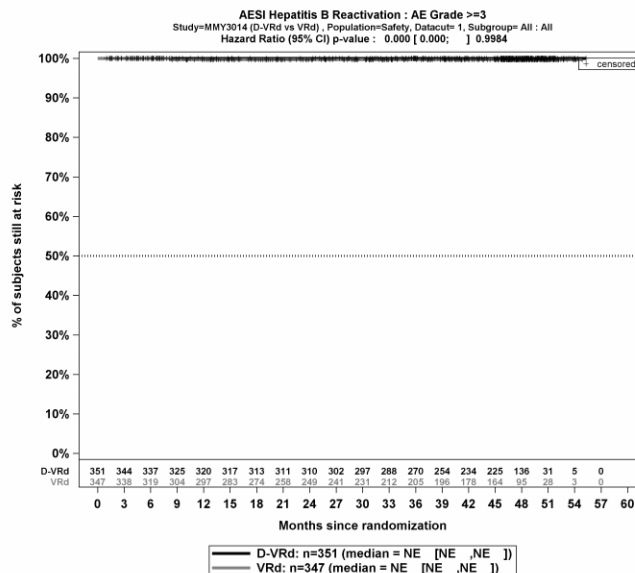
Die Abbildung 4-251 bis Abbildung 4-255 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

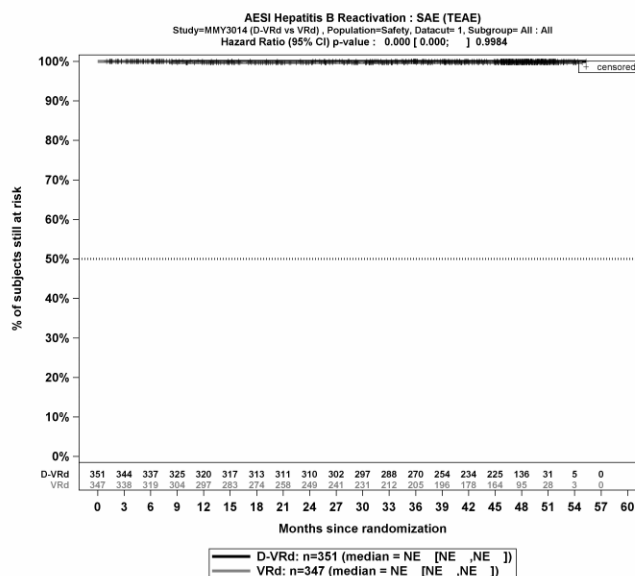
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



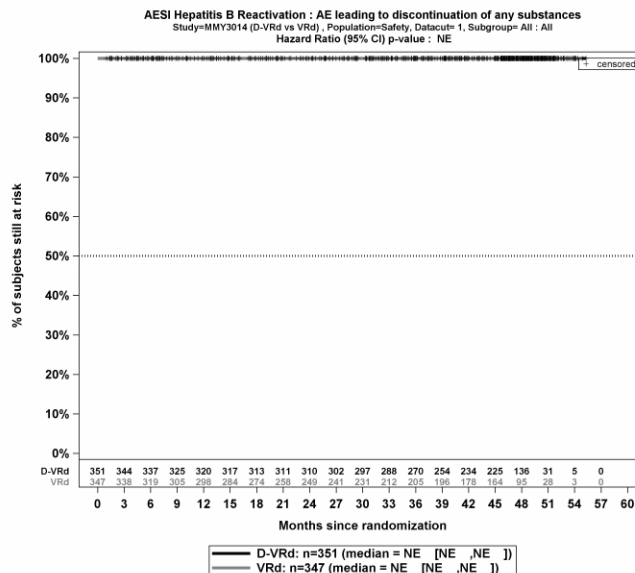
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

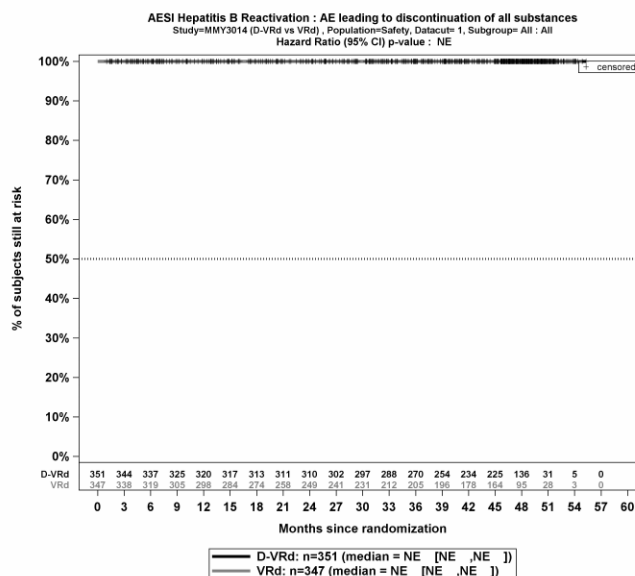
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



. Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1573	NA [NA; NA] p=0,9964
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung <i>Teilsequenz</i>	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

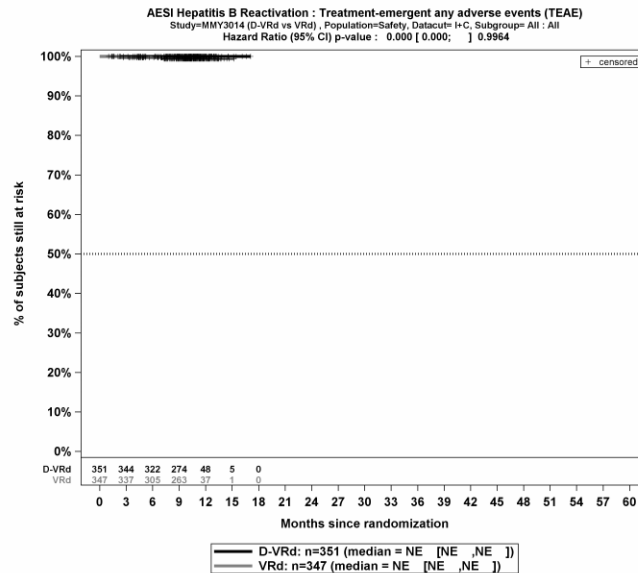
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz* 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 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

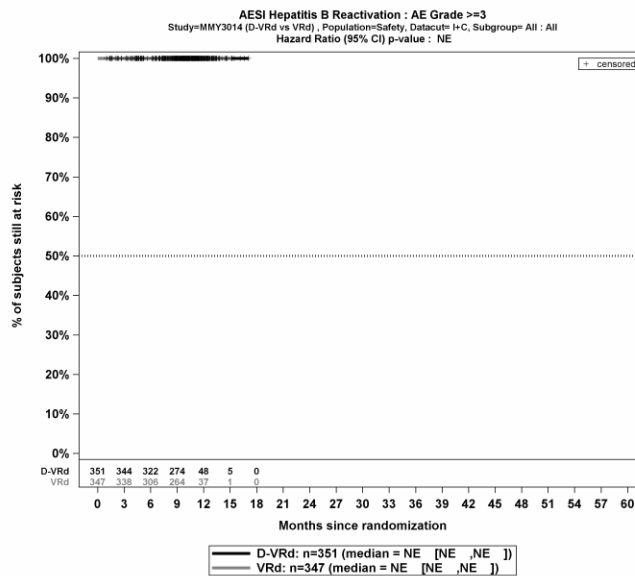
Die Abbildung 4-256 bis Abbildung 4-260 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT Hepatitis B-Reaktivierung* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

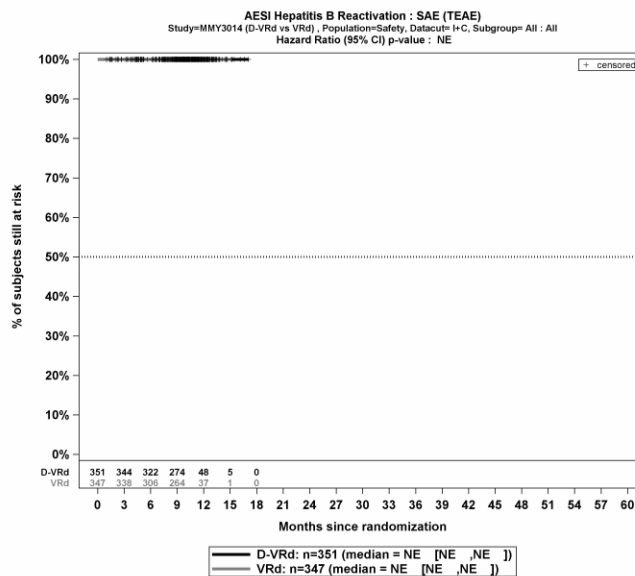
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT Hepatitis B-Reaktivierung* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



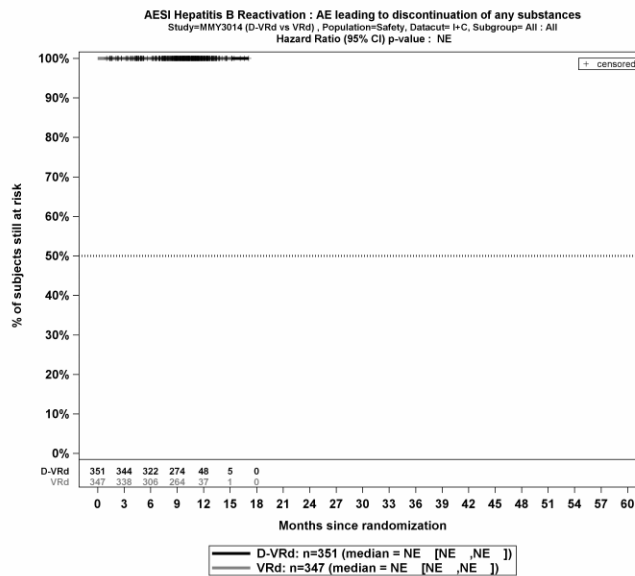
Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

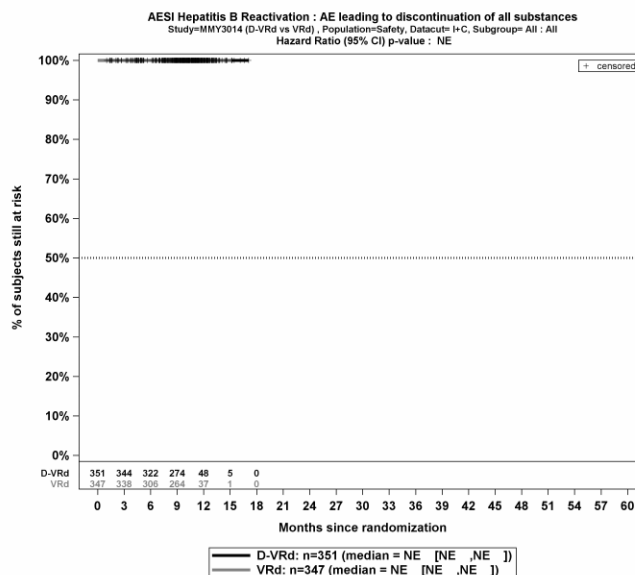
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

SMQ Opportunistische Infektionen**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,63; 2,43] p=0,5330	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5337	1,00% [-2,20%; 4,30%] p=0,5327	1,11 [0,58; 2,15] p=0,7496
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,55; 3,15] p=0,5340	1,31 [0,56; 3,07] p=0,5361	0,80% [-1,70%; 3,40%] p=0,5348	1,16 [0,49; 2,76] p=0,7382
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,73; 4,69] p=0,1867	1,82 [0,74; 4,51] p=0,1935	1,70% [-0,80%; 4,10%] p=0,1853	1,60 [0,64; 4,03] p=0,3142
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,18; 23,00] p=0,5659	1,99 [0,18; 21,56] p=0,5716	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5627	1,73 [0,15; 19,27] p=0,6555

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

UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,06; 15,93] p=0,9940	0,99 [0,06; 16,05] p=0,9940	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9940	0,80 [0,05; 12,92] p=0,8734

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE19 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (5,7%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (4,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,58; 2,15]; p=0,7496).

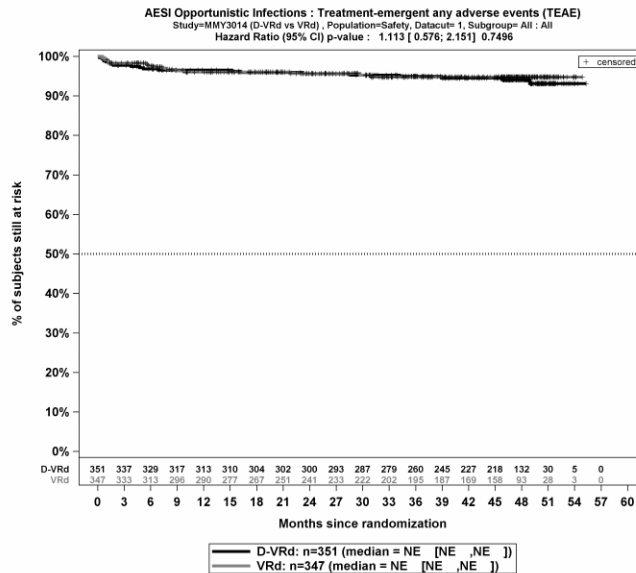
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (3,4%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,49; 2,76]; p=0,7382).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (3,7%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (2,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,60 [0,64; 4,03]; p=0,3142).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,73 [0,15; 19,27]; p=0,6555).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,05; 12,92]; p=0,8734).

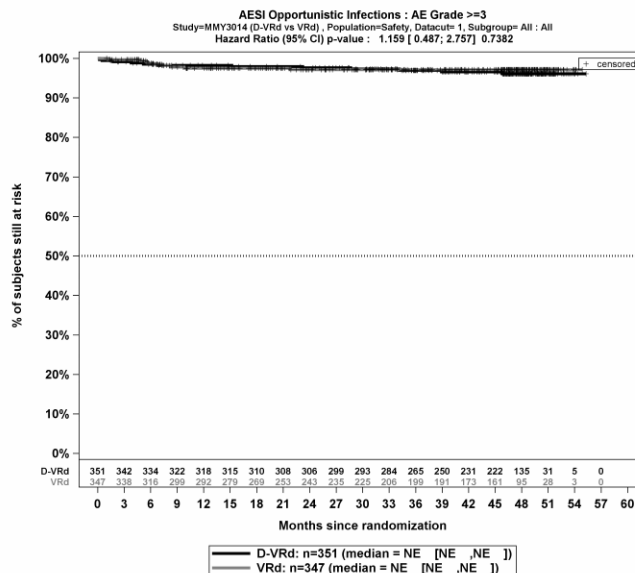
Die Abbildung 4-261 bis Abbildung 4-265 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *SMQ Opportunistische Infektionen* – *Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

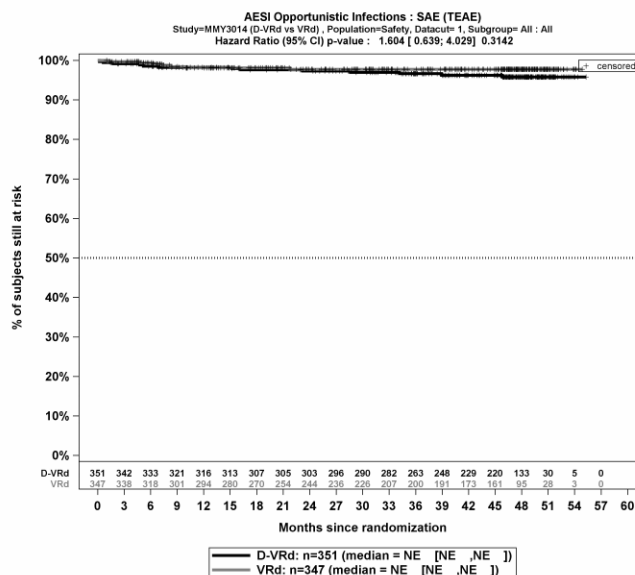
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *SMQ Opportunistische Infektionen* – *Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

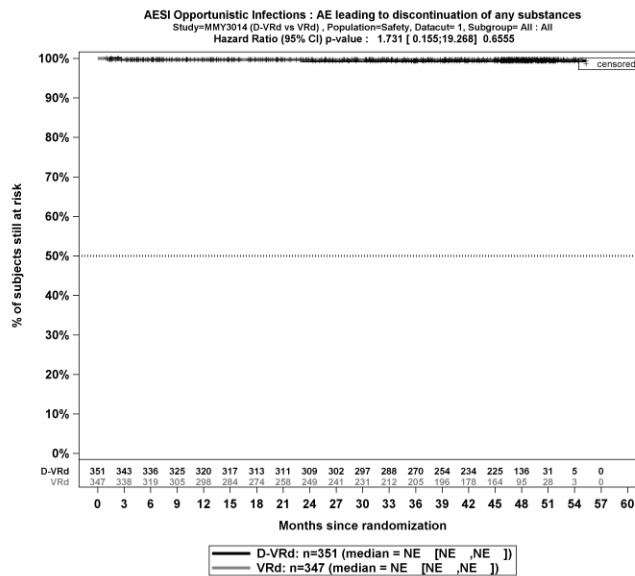
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

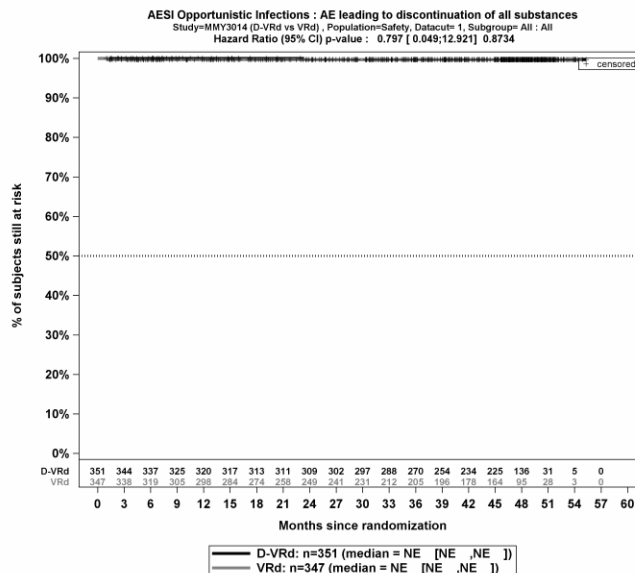
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilsequenz

UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,40; 2,01] p=0,8003	0,91 [0,42; 1,95] p=0,7996	-0,40% [-3,10%; 2,40%] p=0,7995	0,89 [0,41; 1,95] p=0,7667
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,13] p=0,5691	0,74 [0,26; 2,11] p=0,5710	-0,60% [-2,70%; 1,50%] p=0,5701	0,71 [0,24; 2,04] p=0,5206
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,31; 3,08] p=0,9779	0,98 [0,32; 3,02] p=0,9778	0,00% [-2,00%; 1,90%] p=0,9778	0,94 [0,30; 2,91] p=0,9119
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,67] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,34] p=1,0000	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=1,0000	0,98 [0,06; 15,75] p=0,9916

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

UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen Teilsequenz	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)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3180	NA [NA; NA] p=0,9975

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (3,4%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (3,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,41; 1,95]; p=0,7667).

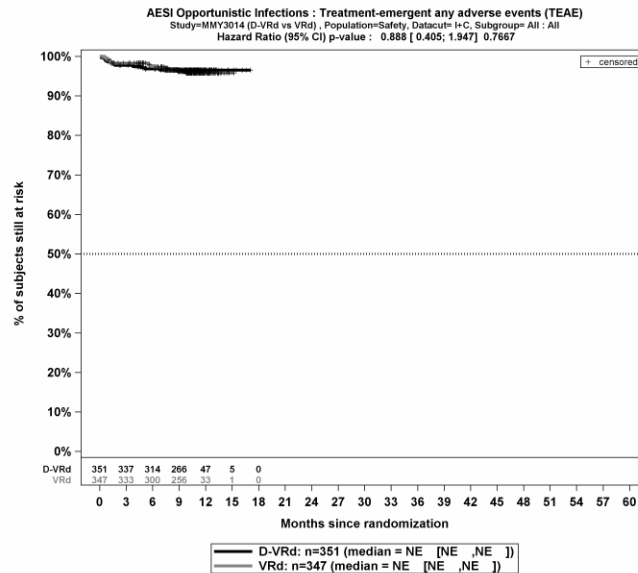
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,24; 2,04]; p=0,5206).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,30; 2,91]; p=0,9119).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,06; 15,75]; p=0,9916).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

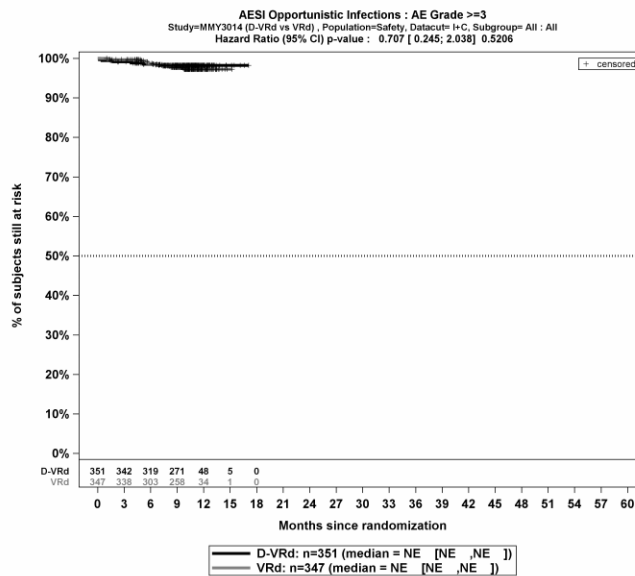
Die Abbildung 4-266 bis Abbildung 4-270 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *SMQ Opportunistische Infektionen* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

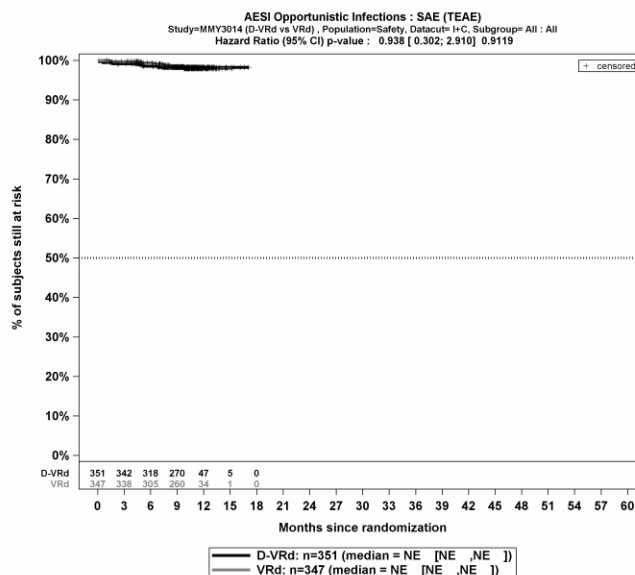
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *SMQ Opportunistische Infektionen* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

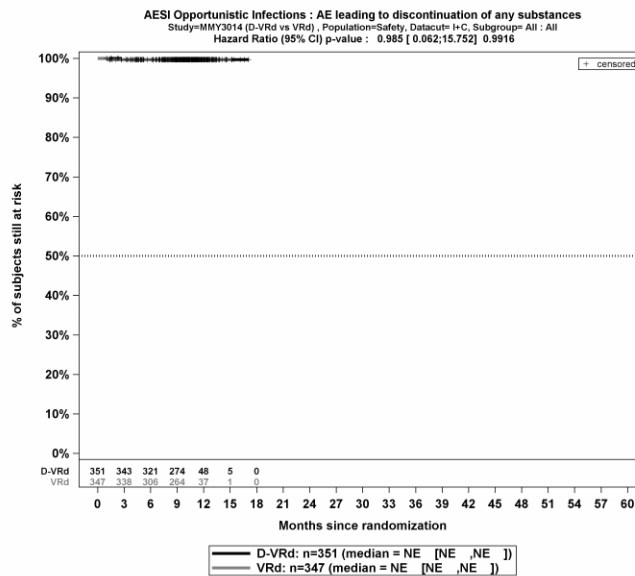
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

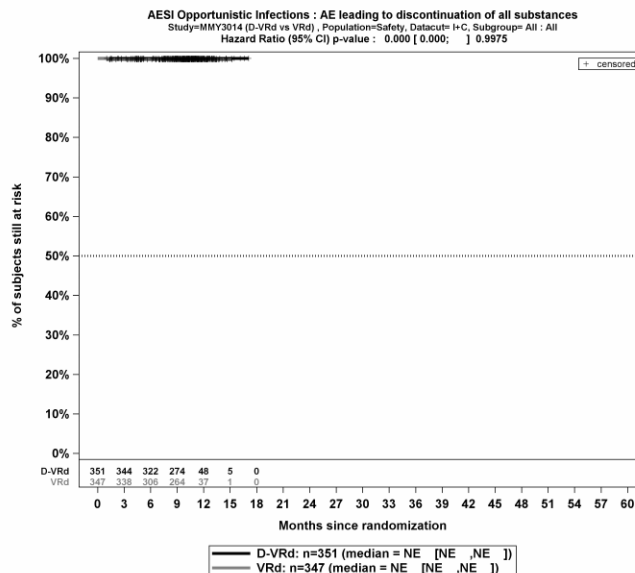
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

PT-Aggregation Virusinfektion**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	191/351 (54,4%)	34,30 [32,03; 37,75]	152/347 (43,8%)	36,30 [33,77; 42,65]	1,53 [1,14; 2,06] p=0,0051	1,24 [1,07; 1,45] p=0,0054	10,60% [3,20%; 18,00%] p=0,0048	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5812
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	43/351 (12,3%)	NA [NA; NA]	26/347 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,03; 2,87] p=0,0359	1,63 [1,03; 2,60] p=0,0383	4,80% [0,30%; 9,20%] p=0,0349	1,43 [0,88; 2,32] p=0,1549
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	48/351 (13,7%)	NA [NA; NA]	30/347 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,67 [1,03; 2,70] p=0,0363	1,58 [1,02; 2,43] p=0,0382	5,00% [0,40%; 9,70%] p=0,0351	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1595
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,48; 12,69] p=0,2677	2,45 [0,47; 12,67] p=0,2853	0,80% [-0,60%; 2,30%] p=0,2658	2,22 [0,43; 11,51] p=0,3429

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,84] p=0,9818	0,97 [0,06; 16,18] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9817	0,97 [0,06; 15,50] p=0,9825

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE20 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 191 Ereignisse (54,4%) und im Kontrollarm 152 Ereignisse (43,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,53 [1,14; 2,06]; p=0,0051), das Relative Risiko (RR=1,24 [1,07; 1,45]; p=0,0054) und die Risikodifferenz (RD=10,60% [3,20%; 18,00%]; p=0,0048) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 34,30 Monate im Behandlungsarm und 36,30 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,86; 1,31]; p=0,5812).

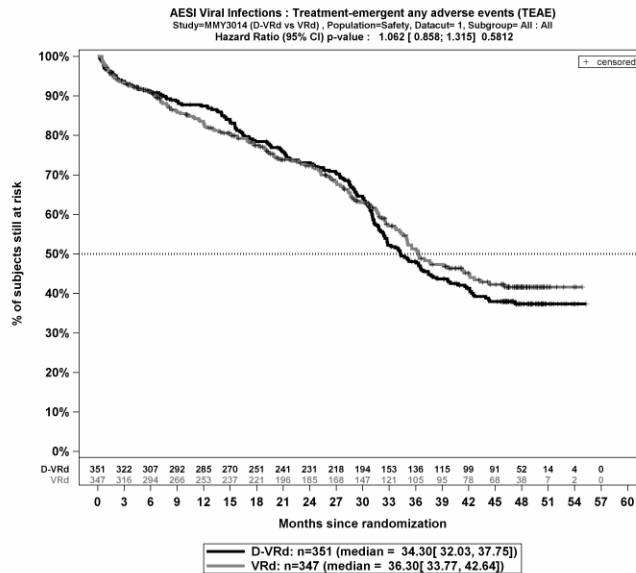
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 43 Ereignisse (12,3%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (7,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,72 [1,03; 2,87]; p=0,0359), das Relative Risiko (RR=1,63 [1,03; 2,60]; p=0,0383) und die Risikodifferenz (RD=4,80% [0,30%; 9,20%]; p=0,0349) 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=1,43 [0,88; 2,32]; p=0,1549).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (13,7%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (8,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,67 [1,03; 2,70]; p=0,0363), das Relative Risiko (RR=1,58 [1,02; 2,43]; p=0,0382) und die Risikodifferenz (RD=5,00% [0,40%; 9,70%]; p=0,0351) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,88; 2,19]; p=0,1595).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (1,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,22 [0,43; 11,51]; p=0,3429).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,06; 15,50]; p=0,9825).

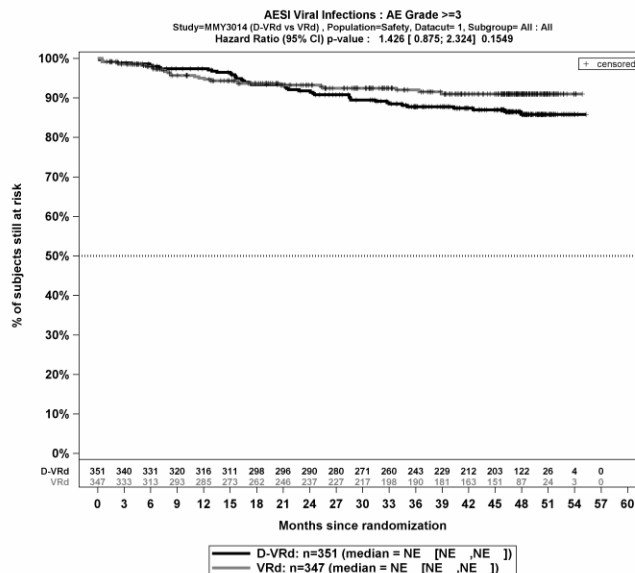
Die Abbildung 4-271 bis Abbildung 4-275 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Virusinfektion* – *Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

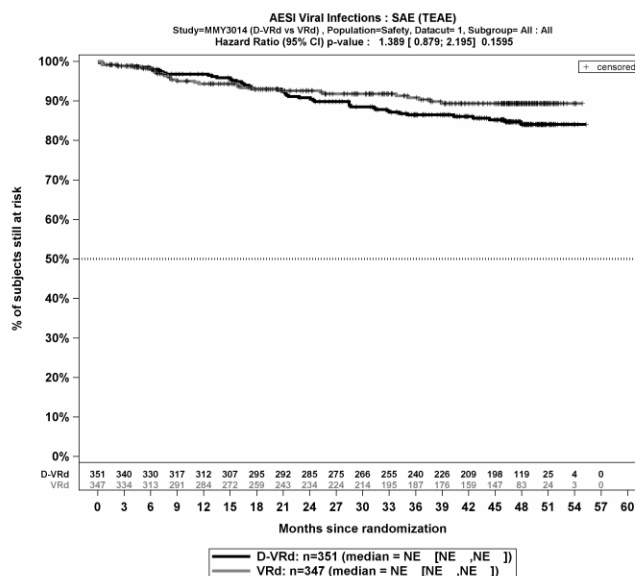
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Virusinfektion* – *Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

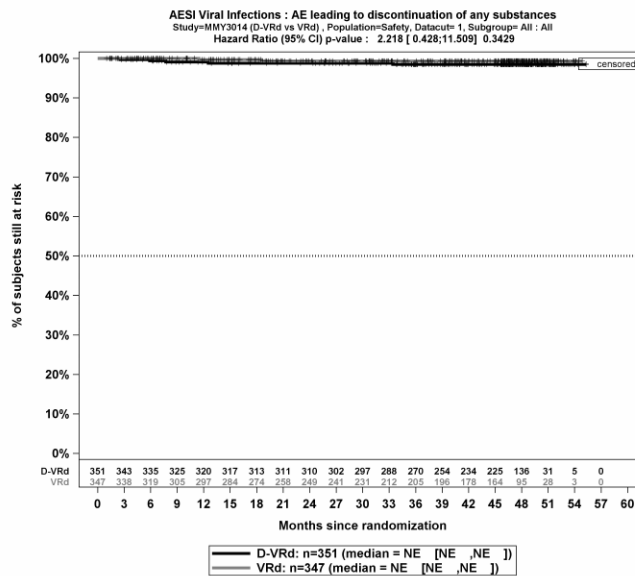
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

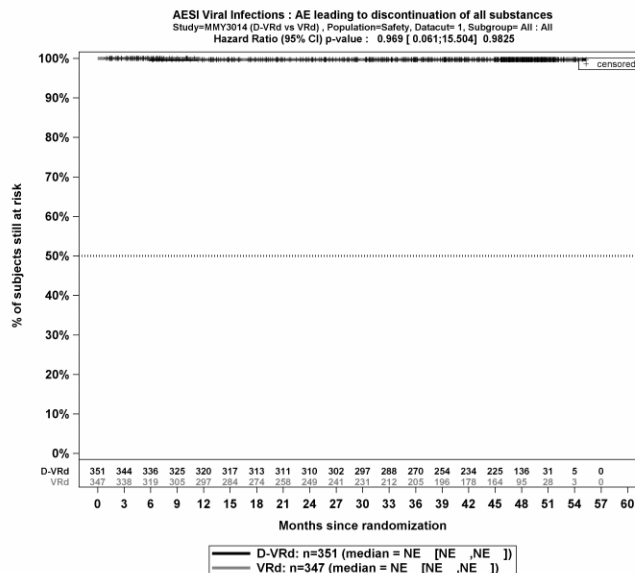
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	42/351 (12,0%)	NA [NA; NA]	49/347 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3953	0,85 [0,58; 1,24] p=0,3948	-2,20% [-7,20%; 2,80%] p=0,3940	0,83 [0,55; 1,25] p=0,3732
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	9/351 (2,6%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,25; 1,34] p=0,1983	0,59 [0,26; 1,33] p=0,2027	-1,80% [-4,50%; 0,90%] p=0,1971	0,58 [0,25; 1,32] p=0,1950
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,29; 1,36] p=0,2312	0,64 [0,30; 1,34] p=0,2343	-1,80% [-4,70%; 1,10%] p=0,2298	0,63 [0,29; 1,34] p=0,2311
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
PERSEUS	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,94 [0,31; 27,87] p=0,3290	2,94 [0,30; 28,91] p=0,3561	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3279	2,86 [0,30; 27,49] p=0,3636

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion Teilsequenz	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)								
PERSEUS	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,06; 15,84] p=0,9818	0,97 [0,06; 16,18] p=0,9818	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9817	0,94 [0,06; 15,14] p=0,9676

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 42 Ereignisse (12,0%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (14,1%). 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=0,83 [0,55; 1,25]; p=0,3732).

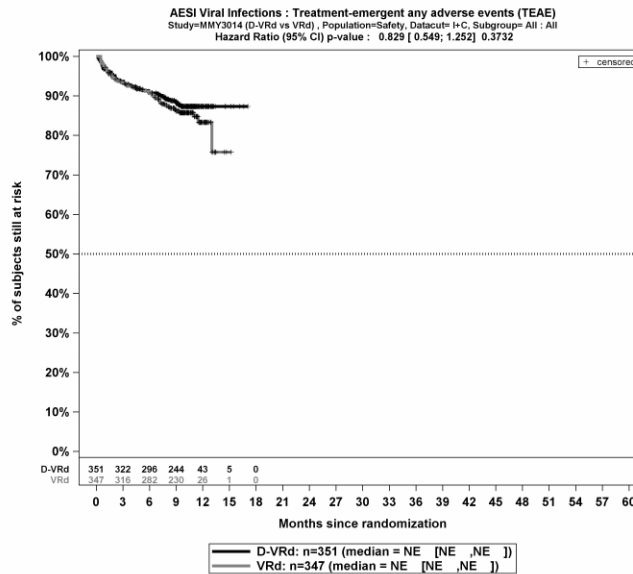
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (2,6%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (4,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,25; 1,32]; p=0,1950).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (4,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,29; 1,34]; p=0,2311).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,86 [0,30; 27,49]; p=0,3636).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,06; 15,14]; p=0,9676).

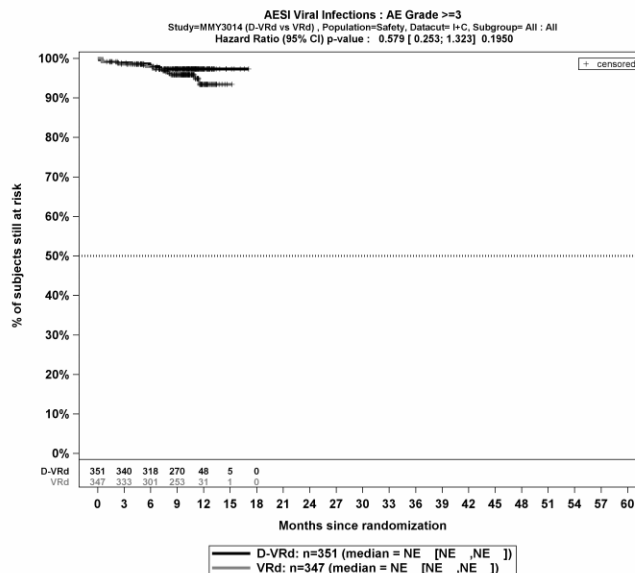
Die Abbildung 4-276 bis Abbildung 4-280 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (Abbruch alle Therapiekomponenten) – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Virusinfektion* – *Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

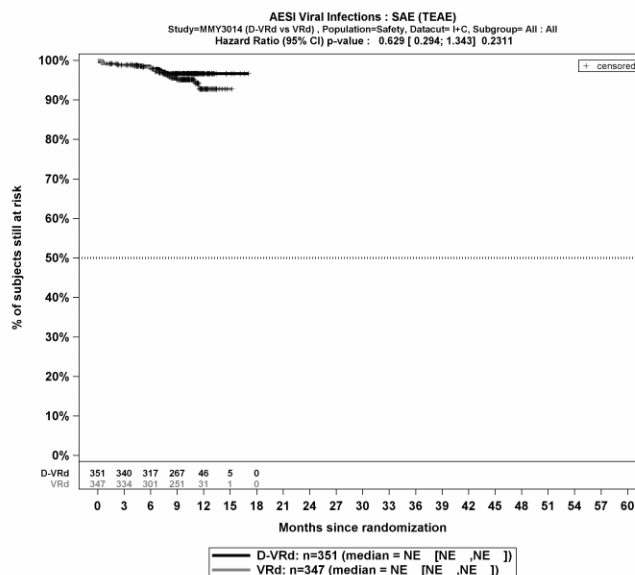
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse* – *PT-Aggregation Virusinfektion* – *Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

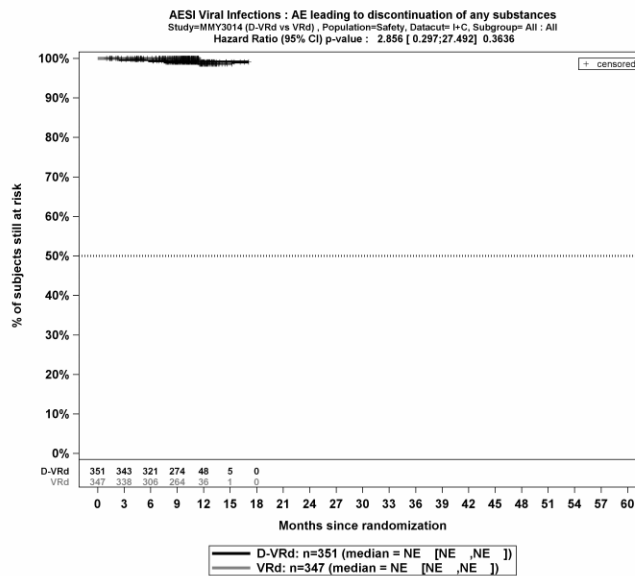
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

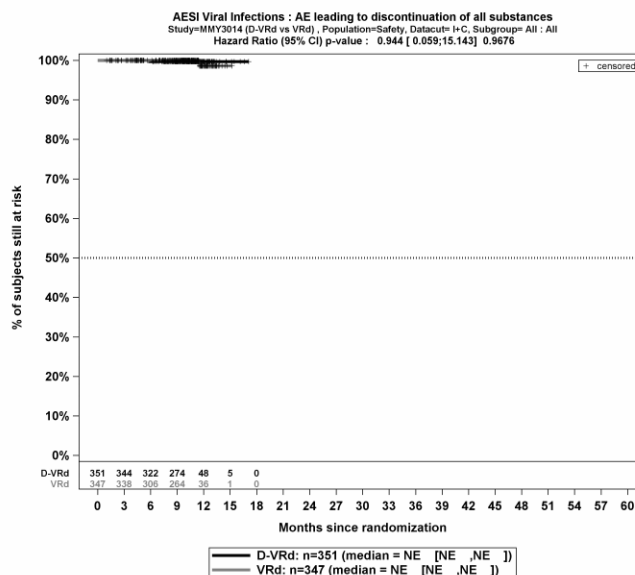
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

PT Interferenz bei der Blutgruppenbestimmung

Bei der Studie PERSEUS 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*.

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

HLT Periphere Neuropathie NEC**Gesamtsequenz**

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	202/351 (57,5%)	8,05 [5,42; 10,94]	198/347 (57,1%)	6,87 [4,01; 9,96]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9010	1,01 [0,89; 1,15] p=0,9007	0,50% [-6,80%; 7,70%] p=0,9006	0,99 [0,81; 1,20] p=0,9115
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2)								
PERSEUS	125/351 (35,6%)	NA [NA; NA]	100/347 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,99; 1,88] p=0,0570	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0572	6,80% [-0,20%; 13,70%] p=0,0554	1,22 [0,94; 1,59] p=0,1340
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,64; 2,37] p=0,5412	1,22 [0,65; 2,27] p=0,5419	1,10% [-2,30%; 4,40%] p=0,5403	1,15 [0,61; 2,18] p=0,6673
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,13; 6,82] p=0,9620	0,95 [0,13; 6,87] p=0,9622	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9621	0,96 [0,14; 6,82] p=0,9683

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

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC Gesamtsequenz	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)								
PERSEUS	32/351 (9,1%)	NA [NA; NA]	29/347 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,65; 1,85] p=0,7370	1,09 [0,67; 1,75] p=0,7372	0,70% [-3,50%; 4,90%] p=0,7374	1,02 [0,62; 1,69] p=0,9312
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-4,30%; -0,90%] p=0,0023	NA [NA; NA] p=0,9924
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TSFAE14 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 202 Ereignisse (57,5%) und im Kontrollarm 198 Ereignisse (57,1%). 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 8,05 Monate im Behandlungsarm und 6,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,81; 1,20]; p=0,9115).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (35,6%) und im Kontrollarm 100 Ereignisse (28,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,94; 1,59]; p=0,1340).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (6,0%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (4,9%). 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=1,15 [0,61; 2,18]; p=0,6673).

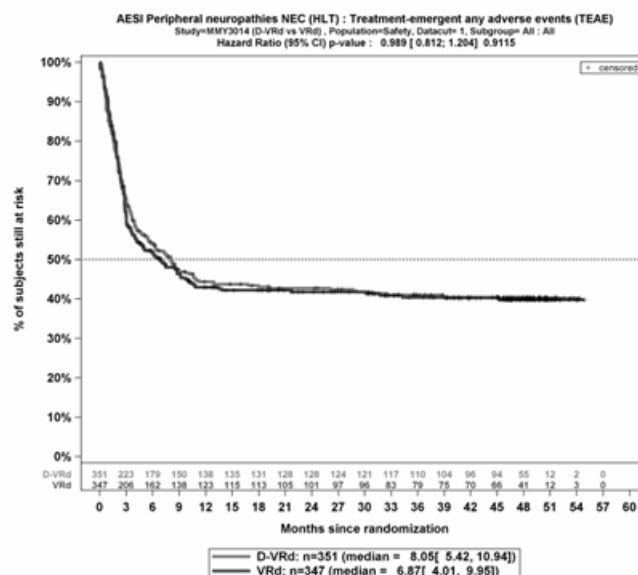
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,14; 6,82]; p=0,9683).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 32 Ereignisse (9,1%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (8,4%). 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=1,02 [0,62; 1,69]; p=0,9312).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im

Kontrollarm 9 Ereignisse (2,6%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-2,60% [-4,30%; -0,90%]; p=0,0023). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

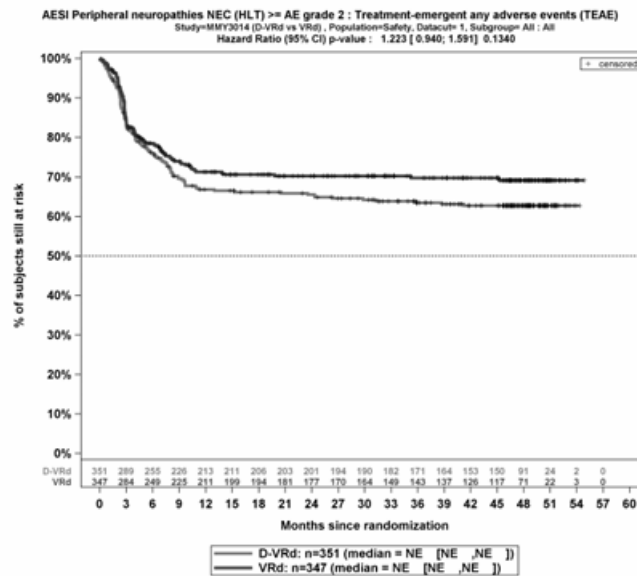
Die Abbildung 4-281 bis Abbildung 4-286 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

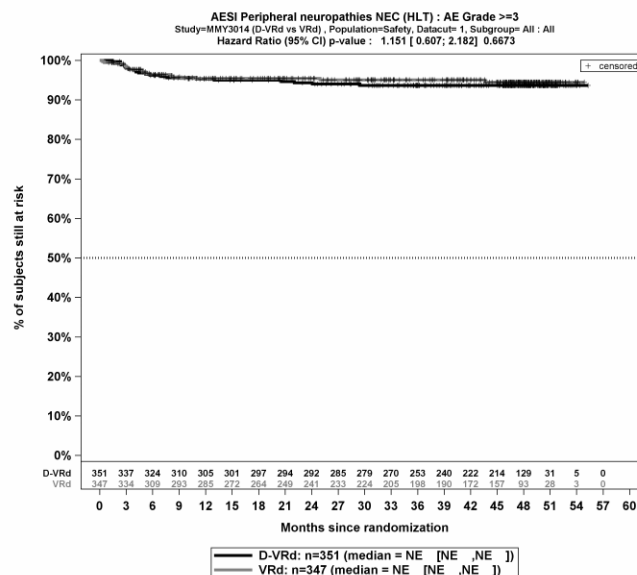
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

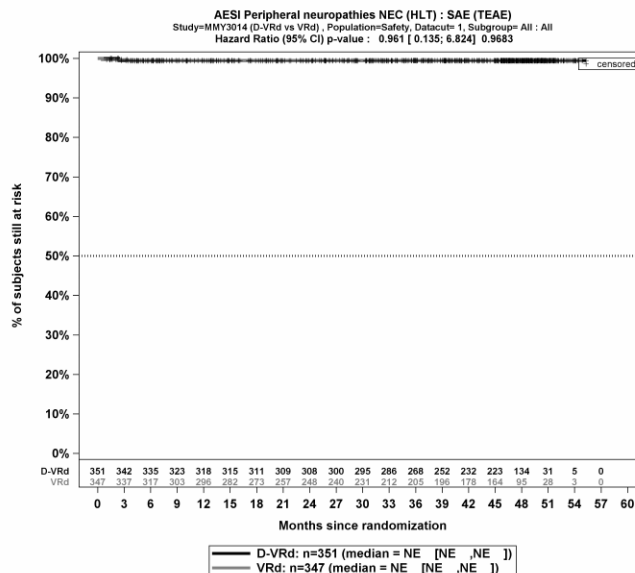
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

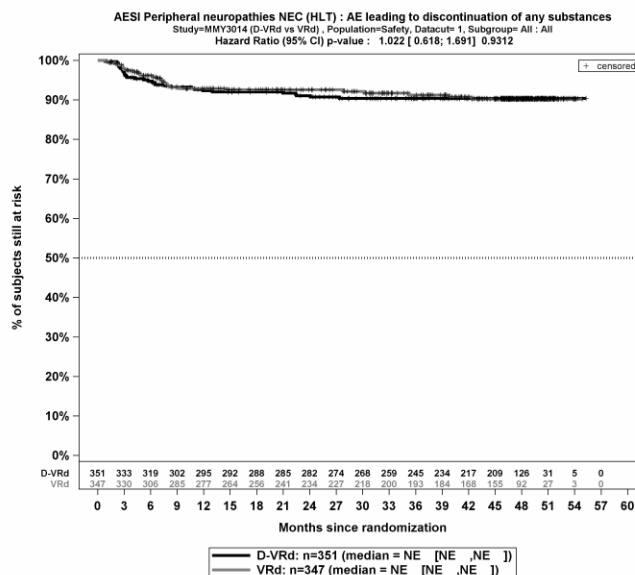
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

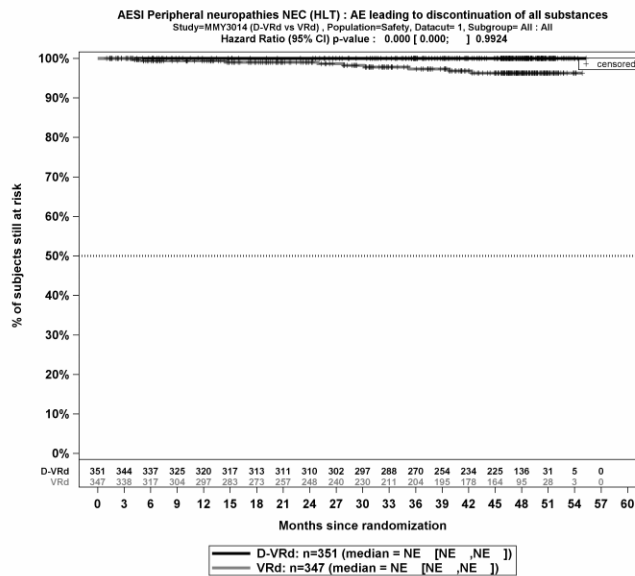
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-286: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	184/351 (52,4%)	8,05 [5,42; NA]	189/347 (54,5%)	6,87 [4,01; 9,96]	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5844	0,96 [0,84; 1,10] p=0,5830	-2,10% [-9,40%; 5,30%] p=0,5829	0,95 [0,77; 1,16] p=0,6149
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2)								
PERSEUS	111/351 (31,6%)	NA [12,98; NA]	92/347 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1407	1,19 [0,94; 1,50] p=0,1407	5,10% [-1,60%; 11,80%] p=0,1388	1,19 [0,90; 1,57] p=0,2125
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
PERSEUS	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,55; 2,28] p=0,7569	1,11 [0,56; 2,20] p=0,7571	0,50% [-2,60%; 3,60%] p=0,7565	1,08 [0,54; 2,17] p=0,8198
Schwerwiegende UE								
PERSEUS	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,13; 6,82] p=0,9620	0,95 [0,13; 6,87] p=0,9622	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9621	0,96 [0,14; 6,82] p=0,9683

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

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC Teilsequenz	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)								
PERSEUS	26/351 (7,4%)	NA [NA; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,63; 2,00] p=0,6988	1,11 [0,65; 1,91] p=0,6990	0,70% [-3,00%; 4,50%] p=0,6990	1,10 [0,63; 1,92] p=0,7457
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
PERSEUS	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,40%; 0,20%] p=0,1539	NA [NA; NA] p=0,9964
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz* im Behandlungsarm 184 Ereignisse (52,4%) und im Kontrollarm 189 Ereignisse (54,5%). 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 8,05 Monate im Behandlungsarm und 6,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,77; 1,16]; p=0,6149).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz* im Behandlungsarm 111 Ereignisse (31,6%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (26,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,90; 1,57]; p=0,2125).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (4,8%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (4,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,54; 2,17]; p=0,8198).

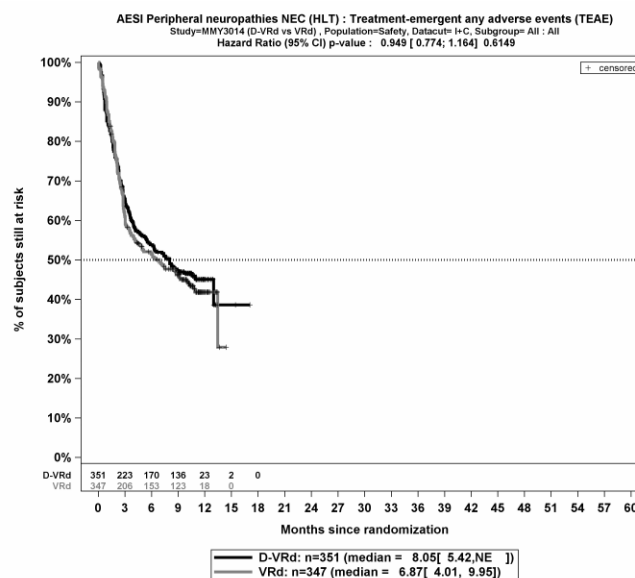
Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,14; 6,82]; p=0,9683).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz* im Behandlungsarm 26 Ereignisse (7,4%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (6,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,63; 1,92]; p=0,7457).

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse

(0,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

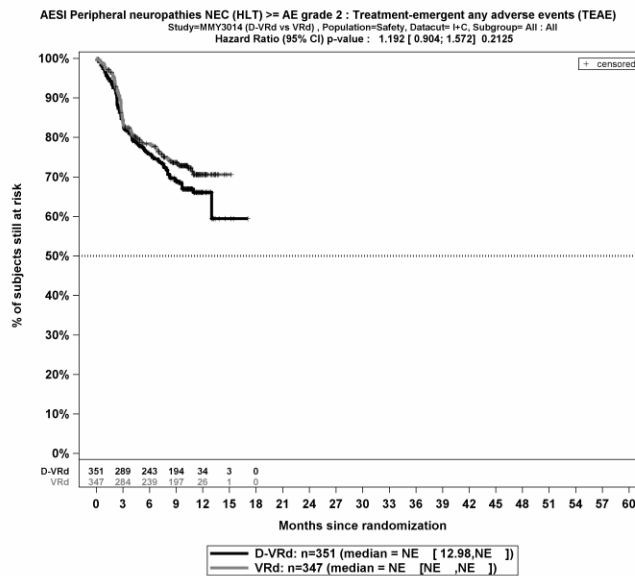
Die Abbildung 4-287 bis Abbildung 4-292 zeigen die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende UE*, *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

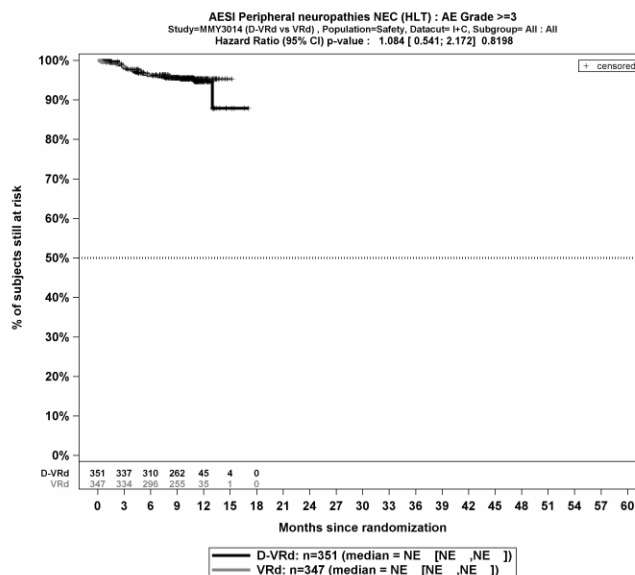
Abbildung 4-287: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE* – *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

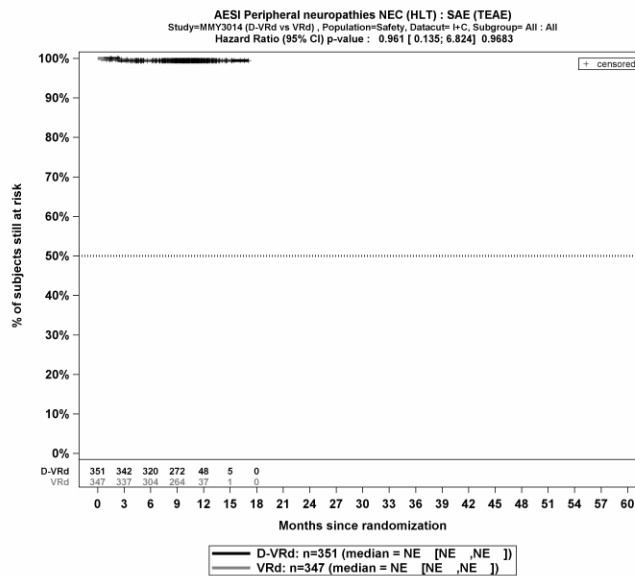
Abbildung 4-288: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

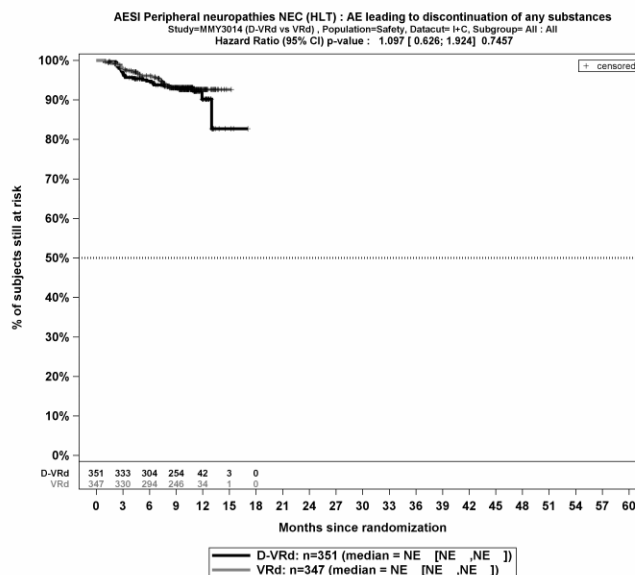
Abbildung 4-289: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

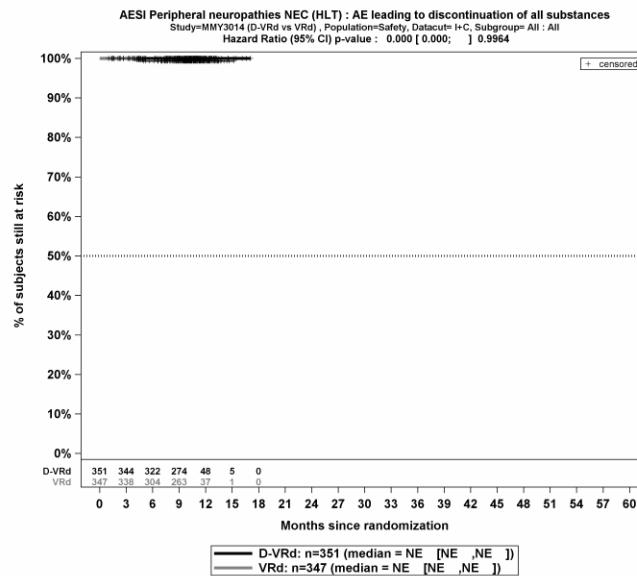
Abbildung 4-290: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-291: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-292: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* – *UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Neue maligne Erkrankungen

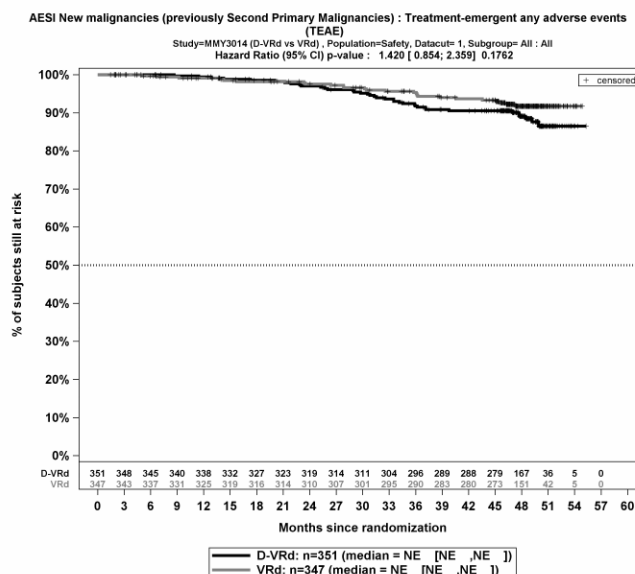
Gesamtsequenz

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Gesamtsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen Gesamtsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	25/347 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,90; 2,59] p=0,1196	1,47 [0,90; 2,38] p=0,1216	3,40% [-0,90%; 7,60%] p=0,1179	1,42 [0,85; 2,36] p=0,1762
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle 31 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Gesamtsequenz* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (10,5%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (7,2%). 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=1,42 [0,85; 2,36]; p=0,1762).

Die Abbildung 4-293 zeigt die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-293: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

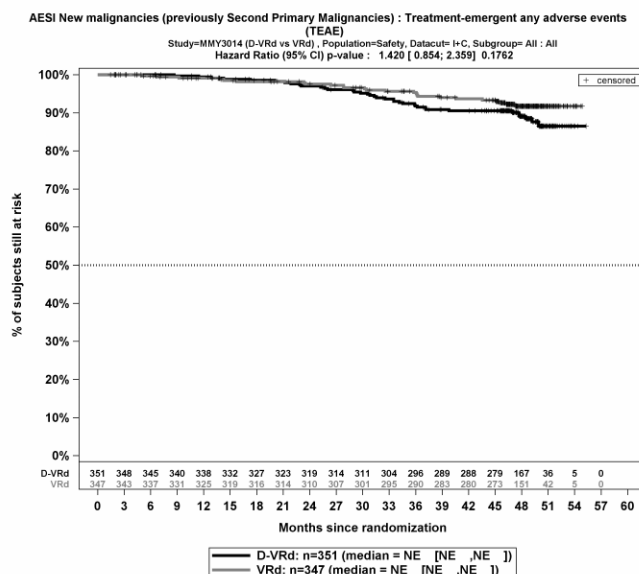
Teilsequenz

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Teilsequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen Teilsequenz	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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
PERSEUS	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	25/347 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,90; 2,59] p=0,1196	1,47 [0,90; 2,38] p=0,1216	3,40% [-0,90%; 7,60%] p=0,1179	1,42 [0,85; 2,36] p=0,1762
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ISS: International Staging System. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Teilsequenz* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (10,5%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (7,2%). 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=1,42 [0,85; 2,36]; p=0,1762).

Die Abbildung 4-294 zeigt die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-294: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen – Teilsequenz*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.7 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 PERSEUS werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Es werden die in der Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.7.1 aufgeführten Subgruppen mit ihren Subgruppenmerkmalen herangezogen. Es ergibt sich die in der Tabelle 4-147 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in dem Abschnitt 4.2.5.8 detailliert beschrieben. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den 1. Datenschnitt dargestellt.

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

Tabelle 4-147: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^e (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region f (Europa vs. Australien)
Mortalität												
Gesamtüberleben												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Morbidität												
Progressionsfreies Überleben												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Zeit bis zur Krankheitsprogression												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Ansprechen ≥CR												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytoгенетisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region f (Europa vs. Australien)
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (≥VGPR)												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Gesamtansprechen (≥PR)												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (≥CR)												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (≥VGPR)												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Zeit bis zum Gesamtansprechen (≥PR)												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Dauer des Ansprechens												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp ^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion ^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region f (Europa vs. Australien)
Dauer des Ansprechens ≥CR												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
MRD-Negativitätsrate												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Anhaltende MRD-Negativität												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Dauer der MRD-Negativität												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
EQ-5D VAS												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytoгенетическес Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region f (Europa vs. Australien)
<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
<i>EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen</i>												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>												
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
<i>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen</i>												
PERSEUS	●	●	● ^e	●	●	●	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	○ ^f
<i>Verträglichkeit</i>												
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse für den jeweiligen Schweregrad)												
PERSEUS	●	● ^e	●	●	● ^e	● ^e	● ^e	● ^e	●	●	●	○ ^f

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

<p>Endpunkt Studie</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. andere)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)</p> <p>Zytoгенетisches Risiko (Hochrisiko^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)</p> <p>Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt^d)</p> <p>Region f (Europa vs. Australien)</p>	<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: basierend auf Studienteilnehmern mit messbarer Erkrankung im Serum</p> <p>b: Hochrisiko: del17p, t(4;14) oder t(14;16) bei Studienbeginn</p> <p>c: Kreatinin-Clearance basierend auf der MDRD-Formel bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m².</p> <p>d: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin≤ULN und AST>ULN oder ULN<Gesamtbilirubin≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin>3xULN).</p> <p>e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 zur Studie PERSEUS aufgeführt (64, 65).</p> <p>f: Diese Subgruppe wird <i>post hoc</i> für alle Endpunkte durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: ISS: International Staging System; IgG: Immunglobulin G; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); 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; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE: Unerwünschte Ereignisse; del17p: 17p-Deletion; t(4; 14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16, MDRD: Modified Diet in Renal Disease; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal);.AST: Aspartat-Aminotransferase.</p>
---	--

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-148 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 PERSEUS zu den folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben
 - Zeit bis zur Krankheitsprogression
 - Ansprechen \geq CR
 - Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geq VGPR)
 - Gesamtansprechen (\geq PR)
 - Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (\geq CR=sCR+CR)
 - Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geq VGPR=sCR+CR+VGPR)
 - Zeit bis zum Gesamtansprechen (ORR= \geq PR=sCR+CR+VGPR+PR)
 - Dauer des Ansprechens
 - MRD-Negativitätsrate
 - Anhaltende MRD-Negativitätsrate
 - Dauer der MRD-Negativität
 - 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 (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse für den jeweiligen Schweregrad)

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* werden Interaktionstests für eine erstmalige Verschlechterung um einen Schwellenwert in Höhe von ≥ 15 Punkten aufgeführt. Für die Endpunkte *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*, *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen*, *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* und *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* werden Interaktionstests für eine erstmalige Verschlechterung um eine MCID ≥ 10 Punkte aufgeführt.

Für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* werden Interaktionstests für den jeweiligen Schweregrad für die Gesamtrate der *Unerwünschten Ereignisse*, für die *signifikanten SOC* und die *signifikanten PT* sowie für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* aufgeführt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-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 Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Es werden die Ergebnisse der Interaktionstests in separaten Tabellen für die Gesamtsequenz und die Teilsequenz dargestellt.

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

Gesamtsequenz

Tabelle 4-148: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp ^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion ^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region ^f (Europa vs. Australien)
1. Datenschnitt (01.08.2023)												
Mortalität												
Gesamtüberleben^{g,i}												
PERSEUS	0,2193	0,2116	e	0,3239	0,4883	0,3125	0,6833	0,4431	e	e	e	0,7209
Morbidität												
Progressionsfreies Überleben^{g,i}												
PERSEUS	0,1361	0,0025	e	0,9201	0,9040	0,5735	0,2279	0,9389	e	e	e	0,1322
Zeit bis zur Krankheitsprogression^{g,i}												
PERSEUS	0,1087	0,0096	e	0,5818	0,9203	0,1624	0,2173	0,5339	e	e	e	0,1148

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp ^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion ^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region ^f (Europa vs. Australien)
Ansprechen ≥CR^{g,j}												
PERSEUS	0,9713	0,0783	e	0,5975	0,4532	0,9031	0,0476	0,7113	e	e	e	0,2871
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (≥VGPR)^{g,j}												
PERSEUS	0,1424	0,0982	e	0,7635	0,6956	0,5368	0,1545	0,4638	e	e	e	0,9783
Gesamtansprechen (≥PR)^{g,j}												
PERSEUS	0,8941	0,0285	e	0,2181	0,0420	0,7064	0,7848	0,2357	e	e	e	0,9984
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (≥CR)^{g,i}												
PERSEUS	0,7398	0,9000	e	0,9752	0,4977	0,9039	0,2564	0,9846	e	e	e	0,0716
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (≥VGPR)^{g,i}												
PERSEUS	0,0240	0,6768	e	0,0989	0,2042	0,4531	0,2510	0,8965	e	e	e	0,1700
Zeit bis zum Gesamtansprechen (≥PR)^{g,i}												
PERSEUS	0,2183	0,9543	e	0,4377	0,7747	0,7661	0,6882	0,4442	e	e	e	0,1533

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
Dauer des Ansprechens^{g,i}												
PERSEUS	0,0289	0,0821	e	0,6781	0,7355	0,2433	0,3667	0,8411	e	e	e	0,1838
Dauer des Ansprechens ≥CR^{g,i}												
PERSEUS	0,0155	0,0027	e	0,6310	0,4588	0,5938	0,9983	0,4735	e	e	e	0,9810
MRD-Negativitätsrate^{g,j}												
PERSEUS	0,2204	0,0658	e	0,0740	0,8229	0,6678	0,4207	0,1237	e	e	e	0,2568
Anhaltende MRD-Negativität^{g,j}												
PERSEUS	0,2703	0,0391	e	0,1448	0,8987	0,5215	0,2679	0,5767	e	e	e	0,0881
Dauer der MRD-Negativität^{g,i}												
PERSEUS	0,0163	0,0492	e	0,9865	0,6828	0,7860	0,5965	0,2543	e	e	e	0,9827
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie^{g,i}												
PERSEUS	0,1102	0,0328	e	0,1720	0,9283	0,2588	0,0700	0,8442	e	e	e	0,4920

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp ^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (<65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion ^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region ^f (Europa vs. Australien)
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte^{g, i}												
PERSEUS	0,9941	0,1398	e	0,1101	0,5769	0,8726	0,1524	0,9041	e	e	e	0,2663
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^{g, i}												
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,8811	0,2940	e	0,0339	0,5471	0,9170	0,6850	0,3183	e	e	e	0,5011
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,2374	0,3636	e	0,7598	0,3117	0,2571	0,4293	0,2411	e	e	e	0,9279
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,9443	0,7802	e	0,0038	0,5869	0,8044	0,8762	0,2841	e	e	e	0,8139
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,0246	0,6795	e	0,7821	0,4877	0,9052	0,2899	0,9093	e	e	e	0,0092
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
PERSEUS	0,4105	0,6319	e	0,3651	0,7667	0,2608	0,6955	0,8343	e	e	e	0,3584
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,6152	0,9402	e	0,1457	0,5546	0,3251	0,2650	0,7846	e	e	e	0,8385
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,1832	0,8295	e	0,3553	0,5482	0,4388	0,1699	0,9524	e	e	e	0,2125
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,5596	0,6701	e	0,1100	0,5506	0,9297	0,9803	0,0802	e	e	e	0,0268
EORTC QLQ.MY20 Symptomskalen^{g,i}												
Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,1529	0,7248	e	0,0294	0,1099	0,5477	0,4657	0,2843	e	e	e	0,4138
Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,9511	0,5539	e	0,4925	0,8655	0,9358	0,6023	0,9576	e	e	e	0,5224

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen^{g,i}												
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,9341	0,1568	e	0,0083	0,8713	0,1085	0,3081	0,4298	e	e	e	0,7740
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,4665	0,9222	e	0,0123	0,9082	0,9238	0,3321	0,6079	e	e	e	0,6138
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,3928	0,9939	e	0,9411	0,7749	0,7389	0,2452	0,3012	e	e	e	0,6493
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,7792	0,5738	e	0,0218	0,9098	0,8371	0,1331	0,3975	e	e	e	0,6379
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,9011	0,6068	e	0,5674	0,3700	0,8412	0,2348	0,1450	e	e	e	0,0044

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,2724	0,2724	e	0,0010	0,7295	0,5377	0,8745	0,3424	e	e	e	0,2619
EORTC QLQ.MY20 Symptomskalen^{g, i}												
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,8585	0,2010	e	0,0329	0,2402	0,9216	0,8566	0,5921	e	e	e	0,7005
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,9794	0,0116	e	0,3180	0,6613	0,9845	0,2988	0,3673	e	e	e	0,4799
Verträglichkeit^{h, i}												
UE - Gesamtraten												
Gesamt UE - Gesamtrate												
PERSEUS	0,0216	e	0,3067	0,6106	e	e	e	e	0,2653	0,7862	0,9921	0,6738

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gesamtrate												
PERSEUS	0,6409	e	0,6135	0,8924	e	e	e	e	0,4673	0,0058	0,6706	0,9745
Schwerwiegende UE - Gesamtrate												
PERSEUS	0,7255	e	0,2449	0,3317	e	e	e	e	0,8485	0,5415	0,3575	0,2247
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Gesamtrate												
PERSEUS	0,5252	e	0,2097	0,3949	e	e	e	e	0,1272	0,7220	0,3258	0,5466
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Gesamtrate												
PERSEUS	0,8435	e	0,6487	0,7687	e	e	e	e	0,3719	0,7303	0,1841	0,5086
Signifikante SOC												
Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
PERSEUS	0,2713	e	0,8864	0,0364	e	e	e	e	0,1925	0,1194	0,2683	0,1320

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
PERSEUS	0,6486	e	0,4969	0,7535	e	e	e	e	0,7323	0,4036	0,6357	0,0682
Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen												
PERSEUS	0,4012	e	0,4568	0,9800	e	e	e	e	0,8292	0,4601	0,1496	0,6256
Gesamt UE – SOC Endokrine Erkrankungen												
PERSEUS	0,2618	e	0,2575	0,9919	e	e	e	e	0,8162	0,8277	0,7536	0,9904
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
PERSEUS	0,8153	e	0,2836	0,6623	e	e	e	e	0,5687	0,5205	0,4981	0,2528
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
PERSEUS	0,9896	e	1,0000	0,1191	e	e	e	e	0,9999	0,7854	0,1161	0,9904
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
PERSEUS	0,9940	e	1,0000	0,9922	e	e	e	e	1,0000	0,9999	0,9940	0,9943

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – SOC Erkrankungen des Nervensystems												
PERSEUS	0,4178	e	0,6968	0,9996	e	e	e	e	0,4278	0,9894	0,9997	0,5952
Signifikante PT												
Gesamt UE –SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis												
PERSEUS	0,1924	e	0,7786	0,0403	e	e	e	e	0,3961	0,0659	0,651	0,975
Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie												
PERSEUS	0,1368	e	0,0709	0,7927	e	e	e	e	0,6964	0,0613	0,4398	0,4364
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie												
PERSEUS	0,997	e	0,8539	0,8809	e	e	e	e	0,078	0,7172	0,3158	0,1275
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie												
PERSEUS	0,8617	e	0,426	0,7178	e	e	e	e	0,4735	0,6926	0,6144	0,0686

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie												
PERSEUS	0,2113	e	0,7408	0,2048	e	e	e	e	0,3024	0,6654	0,346	0,9844
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit												
PERSEUS	0,2783	e	1,000	0,9897	e	e	e	e	0,8811	1	0,9914	0,9920
Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle												
PERSEUS	0,8376	e	0,9773	0,9914	e	e	e	e	0,8638	0,598	0,9889	0,3712
Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost												
PERSEUS	0,8461	e	0,9312	0,9913	e	e	e	e	0,1915	0,9999	0,9996	0,9917
Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs												
PERSEUS	0,2060	e	0,8202	0,9915	e	e	e	e	0,7185	0,6124	0,9896	0,6273
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie												
PERSEUS	0,2364	e	0,7049	0,9911	e	e	e	e	0,8634	0,8392	0,9890	0,9902

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten												
PERSEUS	0,0886	e	0,8074	0,7818	e	e	e	e	0,2744	0,3277	0,7010	0,1144
Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit												
PERSEUS	0,0131	e	0,6659	0,5312	e	e	e	e	0,4959	0,9333	0,997	0,4366
Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie												
PERSEUS	0,993	e	1	0,9938	e	e	e	e	0,7813	0,9977	0,9996	0,9919
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie												
PERSEUS	0,4073	e	0,2476	0,6722	e	e	e	e	0,7744	0,7861	0,3679	0,4108
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie												
PERSEUS	0,4913	e	0,3222	0,9165	e	e	e	e	0,2258	0,3951	0,3011	0,4000
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie												
PERSEUS	0,6777	e	0,4314	0,3474	e	e	e	e	0,0962	0,9992	0,2912	0,3368

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie												
PERSEUS	0,5083	e	0,4045	0,9913	e	e	e	e	0,8118	0,9997	0,9888	0,9914
Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie												
PERSEUS	0,2546	e	0,2280	0,9851	e	e	e	e	0,4778	0,0922	0,1861	0,5137
UE von besonderem Interesse												
sARR und IRR												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR												
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse - sARR und IRR												
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR												
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											

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

<p>Endpunkt Studie Gesamtsequenz</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. andere)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)</p> <p>Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt^d)</p> <p>Region^f (Europa vs. Australien)</p>	
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Reaktionen an der Injektionsstelle	
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytopenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle												
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle												
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.											
PT-Aggregation Zytopenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie												
PERSEUS	0,6676	e	0,6537	0,8909	e	e	e	e	0,4826	0,5232	0,7862	0,0804
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie												
PERSEUS	0,8815	e	0,2817	0,7314	e	e	e	e	0,6158	0,4673	0,4382	0,2198
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie												
PERSEUS	0,7168	e	0,4938	0,9876	e	e	e	e	0,3404	0,7296	0,5627	0,3800

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie												
PERSEUS	0,1584	e	0,8483	0,4068	e	e	e	e	0,0839	0,9883	0,7662	0,7727
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Zytopenie												
PERSEUS	0,9317	e	0,9999	0,1301	e	e	e	e	0,9999	0,8278	0,1267	0,9927
PT-Aggregation Neutropenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie												
PERSEUS	0,9323	e	0,7961	0,8740	e	e	e	e	0,0500	0,8263	0,2653	0,1083
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie												
PERSEUS	0,4892	e	0,3932	0,7238	e	e	e	e	0,1516	0,6241	0,3187	0,5087
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie												
PERSEUS	0,4229	e	0,6175	0,9880	e	e	e	e	0,4436	0,6754	0,5053	0,3017

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie												
PERSEUS	0,3504	e	0,2803	0,9913	e	e	e	e	0,6096	0,9061	0,9887	0,8894
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie												
PERSEUS	1,0000	e	1,0000	1,0000	e	e	e	e	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000
PT-Aggregation Anämie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	0,5481	e	0,8740	0,7358	e	e	e	e	0,6111	0,5373	0,5255	0,2023
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	0,3790	e	0,9991	0,4480	e	e	e	e	0,5835	0,6435	0,1219	0,2960
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
PT-Aggregation Thrombozytopenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie												
PERSEUS	0,8617	e	0,4260	0,7178	e	e	e	e	0,4735	0,6926	0,6144	0,0686
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie												
PERSEUS	0,6777	e	0,4314	0,3474	e	e	e	e	0,0962	0,9992	0,2912	0,3368
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie												
PERSEUS	0,2022	e	0,6891	0,9925	e	e	e	e	0,1585	0,9520	0,9900	0,9355
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Thrombozytopenie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
PT-Aggregation Lymphopenie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie												
PERSEUS	0,5313	e	0,7073	0,9888	e	e	e	e	0,2221	0,9920	0,9861	0,9888
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie												
PERSEUS	0,5083	e	0,4045	0,9913	e	e	e	e	0,8118	0,9997	0,9888	0,9914
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
SMQ Blutungen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
PERSEUS	0,8678	e	0,0273	0,5421	e	e	e	e	0,8211	0,9019	0,9951	0,6680
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
PERSEUS	0,2931	e	0,8763	0,9998	e	e	e	e	0,2293	0,9987	0,9915	0,7873
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
PERSEUS	0,9914	e	0,9589	0,9997	e	e	e	e	0,8387	0,9769	0,9910	0,9747

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
PERSEUS	0,2713	e	0,8864	0,0364	e	e	e	e	0,1925	0,1194	0,2683	0,1320
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
PERSEUS	0,6993	e	0,7454	0,0581	e	e	e	e	0,1779	0,3072	0,8235	0,2377
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
PERSEUS	0,9123	e	0,9276	0,1999	e	e	e	e	0,0856	0,9978	0,6344	0,1284

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
PERSEUS	0,4599	e	0,3960	0,9903	e	e	e	e	0,4061	0,6052	0,7762	0,9885
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
PERSEUS	0,4778	e	0,3325	0,9922	e	e	e	e	0,5823	0,7490	0,9902	1,0000
PT-Aggregation COVID-19												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
PERSEUS	0,7616	e	0,9415	0,2036	e	e	e	e	0,8843	0,2072	0,3593	0,2451
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
PERSEUS	0,6938	e	0,9998	0,5739	e	e	e	e	0,9644	0,4599	0,9863	0,9997
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
PERSEUS	0,5837	e	0,8315	0,9895	e	e	e	e	0,7564	0,6343	0,9857	0,9997

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19												
PERSEUS	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												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
PT Hepatitis B-Reaktivierung												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
PERSEUS	0,4790	e	1,0000	0,9905	e	e	e	e	0,8328	0,9825	0,9916	0,9924
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
SMQ Opportunistische Infektionen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen												
PERSEUS	0,3028	e	0,6977	0,3067	e	e	e	e	0,5461	0,8636	0,8402	0,9245
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen												
PERSEUS	0,2857	e	0,9354	0,8710	e	e	e	e	0,3679	0,9328	0,4519	0,9999
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen												
PERSEUS	0,9182	e	0,9567	0,8422	e	e	e	e	0,4450	0,4220	0,5654	0,9903

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen												
PERSEUS	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												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
PT-Aggregation Virusinfektionen												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen												
PERSEUS	0,7786	e	0,7970	0,1357	e	e	e	e	0,1189	0,1264	0,4401	0,1079
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen												
PERSEUS	0,2768	e	0,3155	0,1775	e	e	e	e	0,1181	0,0207	0,6294	0,0217
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen												
PERSEUS	0,4714	e	0,4182	0,3736	e	e	e	e	0,7277	0,0891	0,6085	0,0649

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
HLT Periphere Neuropathie NEC												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
PERSEUS	0,4724	e	0,9060	0,7912	e	e	e	e	0,3132	0,7222	0,1778	0,8002
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
PERSEUS	0,6727	e	0,8446	0,1218	e	e	e	e	0,2833	0,8634	0,0415	0,4922
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
PERSEUS	0,6754	e	0,9986	0,9878	e	e	e	e	0,3602	0,4218	0,3569	0,9185

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

Endpunkt Studie Gesamtsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC													
PERSEUS	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													
PERSEUS	0,4563	e	0,4510	0,9617	e	e	e	e	0,0911	0,7255	0,6678	0,8041	
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Neue maligne Erkrankungen													
Gesamt UE – Neue maligne Erkrankungen													
PERSEUS	0,9642	e	0,9656	0,7249	e	e	e	e	0,7424	0,8479	0,2196	0,8384	

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

<p>Endpunkt Studie Gesamtsequenz</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. andere)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)</p> <p>Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)</p> <p>Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt^d)</p> <p>Region^f (Europa vs. Australien)</p>	<p>a: basierend auf Studienteilnehmern mit messbarer Erkrankung im Serum.</p> <p>b: Hochrisiko: del17p, t(4;14) oder t(14;16) bei Studienbeginn.</p> <p>c: Kreatinin-Clearance basierend auf der MDRD-Formel bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m².</p> <p>d: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin≤ULN und AST>ULN oder ULN<Gesamtbilirubin≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin>3xULN).</p> <p>e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 zur Studie PERSEUS aufgeführt (64).</p> <p>f: Diese Subgruppe wird post hoc für alle Endpunkte durchgeführt.</p> <p>g: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>h: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>i: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>j: Logistisches Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p>
---	--

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

<p>Endpunkt Studie Gesamtsequenz</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. andere)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)</p> <p>Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)</p> <p>Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt^d)</p> <p>Region^f (Europa vs. Australien)</p>	<p>Abkürzungen: ISS: International Staging System; IgG: Immunglobulin G; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); 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; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Infusion Related Reactions; D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRAQueries); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); del17p: 17p-Deletion; t(4; 14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16, MDRD: Modified Diet in Renal Disease; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal);.AST: Aspartat-Aminotransferase; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>
---	--

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

Teilsequenz

Tabelle 4-149: Interaktions-p-Werte aus den Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt, Teilsequenz

Endpunkt Studie Teilsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
1. Datenschnitt (01.08.2023)												
Mortalität												
Gesamtüberleben^{g,i}												
PERSEUS	0,4406	0,6425	e	0,9911	0,4211	0,9910	0,8342	0,8761	e	e	e	0,9904
Morbidität												
Progressionsfreies Überleben^{g,i}												
PERSEUS	0,6515	0,2617	e	0,9507	0,8513	0,4137	0,4281	0,4515	e	e	e	0,9131
Zeit bis zur Krankheitsprogression^{g,i}												
PERSEUS	0,2833	0,4186	e	0,7309	0,4594	0,0568	0,5318	0,0874	e	e	e	0,7902

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
Ansprechen ≥CR^{g,j}												
PERSEUS	0,4762	0,5232	e	0,9200	0,4055	0,7019	0,2029	0,2022	e	e	e	0,4258
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (≥VGPR)^{g,j}												
PERSEUS	0,1387	0,4268	e	0,8966	0,7634	0,9717	0,1222	0,4071	e	e	e	0,5569
Gesamtansprechen (≥PR)^{g,j}												
PERSEUS	0,8132	0,1097	e	0,2012	0,2142	0,6780	0,9810	0,2226	e	e	e	0,9039
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser (≥CR)^{g,i}												
PERSEUS	0,5243	0,7889	e	0,6298	0,3845	0,5078	0,6495	0,0767	e	e	e	0,4641
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (≥VGPR)^{g,i}												
PERSEUS	0,0512	0,8261	e	0,5139	0,4808	0,1557	0,2881	0,9560	e	e	e	0,5057
Zeit bis zum Gesamtansprechen (≥PR)^{g,i}												
PERSEUS	0,2616	0,6553	e	0,9877	0,5458	0,2960	0,7447	0,5663	e	e	e	0,4467

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
Dauer des Ansprechens^{g,i}												
PERSEUS	0,3637	0,8362	e	0,9965	0,5228	0,1602	0,9016	0,7623	e	e	e	0,9915
Dauer des Ansprechens ≥CR^{g,i}												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ergebnisse auf.											
MRD-Negativitätsrate^{g,j}												
PERSEUS	0,0547	0,1965	e	0,2280	0,9764	0,8643	0,1008	0,4390	e	e	e	0,3177
Dauer der MRD-Negativität^{g,i}												
PERSEUS	0,9993	0,9992	e	0,9995	1,0000	0,9992	1,0000	0,9992	e	e	e	0,9995
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie^{g,i}												
PERSEUS	0,7783	0,6492	e	0,3913	0,6322	0,7016	0,7484	0,6789	e	e	e	0,8010
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥15 Punkte^{g,i}												
PERSEUS	0,9076	0,0181	e	0,1322	0,4693	0,9189	0,2182	0,9756	e	e	e	0,3816

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^{g,i}												
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,6198	0,0554	e	0,0750	0,4561	0,8768	0,5621	0,8620	e	e	e	0,3571
Übelkeit und Erbrechen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,3935	0,7072	e	0,3112	0,9086	0,5913	0,4414	0,0998	e	e	e	0,9004
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,7662	0,9521	e	0,0382	0,6387	0,7831	0,6798	0,4997	e	e	e	0,7916
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,0833	0,4429	e	0,7618	0,5840	0,4968	0,6002	0,9626	e	e	e	0,0097
Insomnie – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,8164	0,3788	e	0,1144	0,4283	0,4072	0,7048	0,6967	e	e	e	0,2378
Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
PERSEUS	0,8927	0,5544	e	0,1347	0,6692	0,4395	0,2760	0,6022	e	e	e	0,9561
Obstipation – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,8889	0,9437	e	0,2237	0,2100	0,4479	0,1167	0,3726	e	e	e	0,3037
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,2278	0,5008	e	0,2492	0,7722	0,3910	0,8823	0,0189	e	e	e	0,1722
EORTC QLQ.MY20 Symptomskalen^{g, i}												
Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,8012	0,8005	e	0,1675	0,5089	0,5242	0,8461	0,5607	e	e	e	0,7674
Nebenwirkungen der Behandlung – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,7009	0,6625	e	0,5469	0,8947	0,6031	0,5305	0,7785	e	e	e	0,5123

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen^{g,i}												
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,4428	0,0934	e	0,0079	0,3176	0,1108	0,5470	0,5387	e	e	e	0,9445
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,7478	0,4364	e	0,0253	0,8682	0,8372	0,3467	0,8651	e	e	e	0,9018
Emotionale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,7988	0,9098	e	0,5367	0,5995	0,6642	0,5262	0,8263	e	e	e	0,5258
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,8857	0,1386	e	0,0129	0,9317	0,7687	0,2225	0,9363	e	e	e	0,8033
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,8889	0,5614	e	0,6977	0,5272	0,9142	0,1267	0,3898	e	e	e	0,0172

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,2554	0,8606	e	0,0014	0,9419	0,5104	0,9797	0,3786	e	e	e	0,1794
EORTC QLQ.MY20 Symptomskalen^{g,i}												
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,7464	0,2718	e	0,0258	0,6124	0,6853	0,6882	0,4822	e	e	e	0,6828
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte												
PERSEUS	0,6125	0,0205	e	0,4214	0,1183	0,9711	0,2986	0,7768	e	e	e	0,6160
Verträglichkeit^{h,i}												
UE - Gesamtraten												
Gesamt UE - Gesamtrate												
PERSEUS	0,0144	e	0,2277	0,6049	e	e	e	e	0,1495	0,7719	0,9577	0,7012

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

Endpunkt Studie Teilsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - Gesamtrate													
PERSEUS	0,4523	e	0,4470	0,5010	e	e	e	e	0,7046	0,0043	0,6928	0,8066	
Schwerwiegende UE - Gesamtrate													
PERSEUS	0,9203	e	0,1749	0,7499	e	e	e	e	0,7261	0,2710	0,2708	0,4239	
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - Gesamtrate													
PERSEUS	0,2953	e	0,8528	0,1391	e	e	e	e	0,0230	0,7861	0,7706	0,9022	
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - Gesamtrate													
PERSEUS	0,3501	e	0,8877	0,9905	e	e	e	e	0,9999	0,4172	0,4595	0,4548	
Signifikante SOC													
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems													
PERSEUS	0,2446	e	0,3872	0,6242	e	e	e	e	0,9075	0,6388	0,9122	0,0738	

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen												
PERSEUS	0,0021	e	0,9685	0,3243	e	e	e	e	0,7108	0,504	0,5689	0,6882
Gesamt UE – SOC Herzerkrankungen												
PERSEUS	0,2217	e	0,4605	0,9831	e	e	e	e	0,8595	0,3161	0,5697	0,7866
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
PERSEUS	0,6916	e	0,3556	0,9693	e	e	e	e	0,7263	0,3259	0,2407	0,2289
Signifikante PT												
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie												
PERSEUS	0,2355	e	0,4024	0,4394	e	e	e	e	0,1643	0,7957	0,4861	0,3541
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie												
PERSEUS	0,8705	e	0,158	0,8068	e	e	e	e	0,7916	0,625	0,5225	0,1728

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

Endpunkt Studie Teilsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
Gesamt UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie													
PERSEUS	0,9474	e	0,3743	0,1577	e	e	e	e	0,8941	0,8728	0,7466	0,9872	
Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle													
PERSEUS	0,7934	e	0,9508	0,9916	e	e	e	e	0,7828	0,619	0,9891	0,4218	
Gesamt UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost													
PERSEUS	0,9925	e	1	0,9937	e	e	e	e	1	0,9999	0,9995	0,9917	
Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis													
PERSEUS	0,9527	e	0,619	0,9891	e	e	e	e	0,6977	0,2258	0,6309	0,9884	
Gesamt UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag													
PERSEUS	0,0681	e	0,2208	0,3974	e	e	e	e	0,2974	0,5765	0,237	0,3174	
Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit													
PERSEUS	0,0075	e	0,5773	0,5959	e	e	e	e	0,3487	0,9984	0,8361	0,5939	

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

Endpunkt Studie Teilsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
Gesamt UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten													
PERSEUS	0,2141	e	0,8348	0,8125	e	e	e	e	0,3437	0,0932	0,6504	0,1664	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie													
PERSEUS	0,3869	e	0,3036	0,3363	e	e	e	e	0,4924	0,2833	0,3009	0,7339	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie													
PERSEUS	0,9932	e	0,0954	0,8055	e	e	e	e	0,1918	0,7771	0,3947	0,3273	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie													
PERSEUS	0,7364	e	0,9999	0,9936	e	e	e	e	0,9790	0,8904	0,9922	0,9916	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung													
PERSEUS	0,9255	e	0,9999	0,9865	e	e	e	e	0,6521	0,3103	0,3946	0,9924	

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

Endpunkt Studie Teilsequenz	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
Abstammung (weiß vs. andere)	
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	
Region^f (Europa vs. Australien)	
UE von besonderem Interesse	
sARR und IRR	
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse - sARR und IRR	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – sARR und IRR	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.

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

Endpunkt Studie Teilsequenz	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
Abstammung (weiß vs. andere)	
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	
Region^f (Europa vs. Australien)	
Reaktionen an der Injektionsstelle	
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle	
PERSEUS	Es treten im D-VRd-Arm keine Ereignisse auf, im VRd-Arm wurde der Endpunkt nicht erhoben.

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

Endpunkt Studie Teilsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i>												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse - <i>PT-Aggregation Zytopenie</i>												
PERSEUS	0,2383	e	0,4378	0,5309	e	e	e	e	0,8884	0,6666	0,8317	0,1067
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse - <i>PT-Aggregation Zytopenie</i>												
PERSEUS	0,5406	e	0,2896	0,9273	e	e	e	e	0,7598	0,3003	0,2181	0,2557
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse - <i>PT-Aggregation Zytopenie</i>												
PERSEUS	0,3084	e	0,6542	0,9888	e	e	e	e	0,7926	0,7427	0,9796	0,2296
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Zytopenie</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie Teilsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i>												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i>												
PERSEUS	0,2083	e	0,3435	0,4271	e	e	e	e	0,5054	0,8258	0,4410	0,1320
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i>												
PERSEUS	0,4315	e	0,2534	0,4276	e	e	e	e	0,7881	0,4594	0,2884	0,3817
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i>												
PERSEUS	0,3084	e	0,6542	0,9888	e	e	e	e	0,7926	0,7427	0,9796	0,2296
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Neutropenie</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
PT-Aggregation Anämie												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	0,7725	e	0,6279	0,7172	e	e	e	e	0,6441	0,5968	0,6924	0,1338
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	0,5724	e	0,9959	0,4280	e	e	e	e	0,8547	0,6169	0,1300	0,2496
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											

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

Endpunkt Studie Teilsequenz	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. andere)	ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	Region^f (Europa vs. Australien)
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>												
PERSEUS	0,8705	e	0,1580	0,8068	e	e	e	e	0,7916	0,6250	0,5225	0,1728
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>												
PERSEUS	0,9932	e	0,0954	0,8055	e	e	e	e	0,1918	0,7771	0,3947	0,3273
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.											
<i>PT-Aggregation Lymphopenie</i>												

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

Endpunkt Studie Teilsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie													
PERSEUS	0,5549	e	0,3221	0,9916	e	e	e	e	0,8256	0,8946	0,9892	0,9998	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie													
PERSEUS	0,8889	e	0,3309	0,9932	e	e	e	e	0,6042	0,9504	0,9917	0,9999	
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.												
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.												
SMQ Blutungen													
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen													

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

Endpunkt Studie Teilsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
PERSEUS	0,4802	e	0,1164	0,9876	e	e	e	e	0,1302	0,5562	0,4997	0,9512	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
PERSEUS	0,3414	e	0,7461	0,0072	e	e	e	e	0,1658	0,2909	0,5740	0,0810	

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

Endpunkt Studie Teilsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
PERSEUS	0,5644	e	0,9346	0,0428	e	e	e	e	0,5708	0,5173	0,4775	0,3227	
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
PERSEUS	0,9865	e	0,9917	0,0615	e	e	e	e	0,4711	0,7946	0,5734	0,1210	
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
PERSEUS	0,4073	e	0,9810	0,9933	e	e	e	e	0,9999	0,3729	0,9998	0,9998	
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
PT-Aggregation COVID-19													
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19													
PERSEUS	0,9989	e	1,0000	0,9999	e	e	e	e	0,7493	0,8643	0,9999	0,9999	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19													

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

Endpunkt Studie Teilsequenz	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
Abstammung (weiß vs. andere)	
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)	
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)	
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)	
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)	
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)	
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)	
Region^f (Europa vs. Australien)	
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19	
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19	
PERSEUS	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	
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
PT Hepatitis B-Reaktivierung	
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung	
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung	
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.

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

Endpunkt Studie Teilsequenz													
Geschlecht (männlich vs. weiblich)													
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)													
Abstammung (weiß vs. andere)													
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)													
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)													
Zytopogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)													
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)													
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)													
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)													
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)													
Region^f (Europa vs. Australien)													
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.												
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT Hepatitis B-Reaktivierung													
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen keine Ereignisse auf.												
SMQ Opportunistische Infektionen													
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen													
PERSEUS	0,1500	e	0,6449	0,9860	e	e	e	e	0,3677	0,6983	0,4657	0,9891	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen													
PERSEUS	0,1012	e	0,7230	0,9922	e	e	e	e	0,8747	0,8880	0,9919	0,9999	
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Opportunistische Infektionen													

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
PERSEUS	0,9855	e	0,9993	0,9930	e	e	e	e	0,5822	0,4869	0,9913	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – <i>SMQ Opportunistische Infektionen</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – <i>SMQ Opportunistische Infektionen</i>												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
<i>PT-Aggregation Virusinfektionen</i>												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Virusinfektionen</i>												
PERSEUS	0,3157	e	0,2988	0,3132	e	e	e	e	0,2306	0,8376	0,6632	0,7391
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Virusinfektionen</i>												
PERSEUS	0,4261	e	0,8985	0,9910	e	e	e	e	0,2833	0,2776	0,6197	0,1897
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – <i>PT-Aggregation Virusinfektionen</i>												
PERSEUS	0,9682	e	0,4427	0,9903	e	e	e	e	0,2920	0,3652	0,8017	0,4245

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
HLT Periphere Neuropathie NEC												
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
PERSEUS	0,6551	e	0,9166	0,9650	e	e	e	e	0,8903	0,1564	0,9968	0,6600
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2 – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
PERSEUS	0,5123	e	0,5829	0,7430	e	e	e	e	0,6940	0,0882	0,3526	NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
PERSEUS	0,5457	e	0,9813	0,7367	e	e	e	e	0,6006	0,5005	0,4912	0,9885
Schwerwiegende UE – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												

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

Endpunkt Studie Teilsequenz												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)												
Abstammung (weiß vs. andere)												
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)												
Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)												
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)												
ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)												
Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)												
Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)												
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt ^d)												
Region^f (Europa vs. Australien)												
PERSEUS	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												
PERSEUS	0,7698	e	0,8873	0,3593	e	e	e	e	0,8527	0,9687	0,5798	0,5748
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC												
PERSEUS	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Neue maligne Erkrankungen												
Gesamt UE – Neue maligne Erkrankungen												
PERSEUS	0,9642	e	0,9656	0,7249	e	e	e	e	0,7424	0,8479	0,2196	0,8384

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

<p>Endpunkt Studie Teilsequenz</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. andere)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)</p> <p>Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)</p> <p>Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt^d)</p> <p>Region^f (Europa vs. Australien)</p>	<p>a: basierend auf Studienteilnehmern mit messbarer Erkrankung im Serum.</p> <p>b: Hochrisiko: del17p, t(4;14) oder t(14;16) bei Studienbeginn.</p> <p>c: Kreatinin-Clearance basierend auf der MDRD-Formel bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m².</p> <p>d: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin≤ULN und AST>ULN oder ULN<Gesamtbilirubin≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin>3xULN).</p> <p>e: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Johnson & Johnson Zusatzanalysen zur Studie PERSEUS aufgeführt (65).</p> <p>f: Diese Subgruppe wird post hoc für alle Endpunkte durchgeführt.</p> <p>g: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>h: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.</p> <p>i: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>j: Logistisches Regressionsmodell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe ohne Stratifizierungsfaktoren. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p>
---	--

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

<p>Endpunkt Studie Teilsequenz</p> <p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Alter (<50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß vs. andere)</p> <p>ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)</p> <p>Myelomtyp^a (IgG vs. Nicht-IgG)</p> <p>Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko^b vs. Standardrisiko vs. unbestimmt)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1)</p> <p>Körpergewicht (≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg vs. >85 kg)</p> <p>Nierenfunktion^c (<60 ml/min vs. 60 bis <90ml/min vs. ≥90 ml/min)</p> <p>Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt^d)</p> <p>Region^f (Europa vs. Australien)</p>	<p>Abkürzungen: ISS: International Staging System; IgG: Immunglobulin G; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); 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; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Infusion Related Reactions; D-VRD: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRAQueries); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); del17p: 17p-Deletion; t(4; 14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16, MDRD: Modified Die t in Renal Disease; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); AST: Aspartat-Aminotransferase; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>
---	---

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar. Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Mortalität

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben weder für die Gesamtsequenz noch für die Teilsequenz ein Beleg für eine Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

Gesamtsequenz

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz

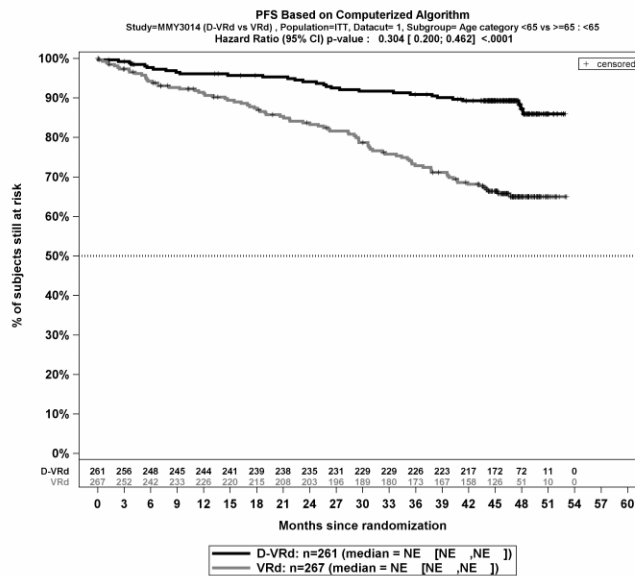
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)						
Progressionsfreies Überleben						
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	50/355 (14,1%)	NA [NA; NA]	103/354 (29,1%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,30; 0,59] p<0,0001	<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0025						
<65 Jahre	30/261 (11,5%)	NA [NA; NA]	84/267 (31,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,20; 0,46] p<0,0001	<0,0001

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	Log-rank p-Wert ^d
≥65 Jahre	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]	19/87 (21,8%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,52; 1,81] p=0,9188	0,9188

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0025. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,30 [0,20; 0,46]; p<0,0001). In der Kategorie *≥65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,52; 1,81]; p=0,9188). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

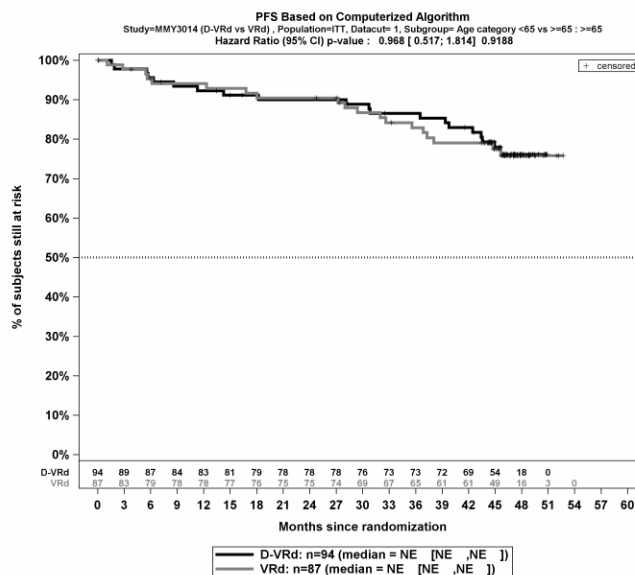
Die Abbildung 4-295 und Abbildung 4-296 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-295: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-296: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

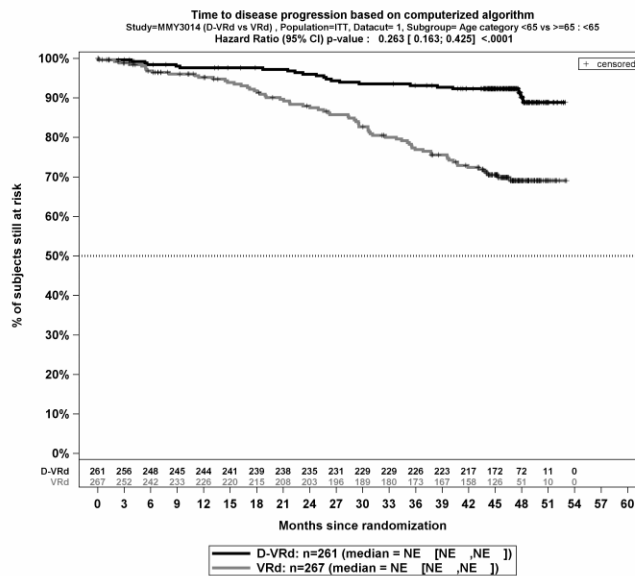
Zeit bis zur Krankheitsprogression

Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz*

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	Log-rank p-Wert d
1. Datenschnitt (01.08.2023)						
Zeit bis zur Krankheitsprogression						
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	35/355 (9,9%)	NA [NA; NA]	84/354 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,24; 0,53] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0096						
<65 Jahre	22/261 (8,4%)	NA [NA; NA]	70/267 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,16; 0,42] p<0,0001	<0,0001
≥65 Jahre	13/94 (13,8%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,40; 1,82] p=0,6869	0,6869
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren. Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).						

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0096. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,16; 0,42]; p<0,0001). In der Kategorie *≥65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,40; 1,82]; p=0,6869). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

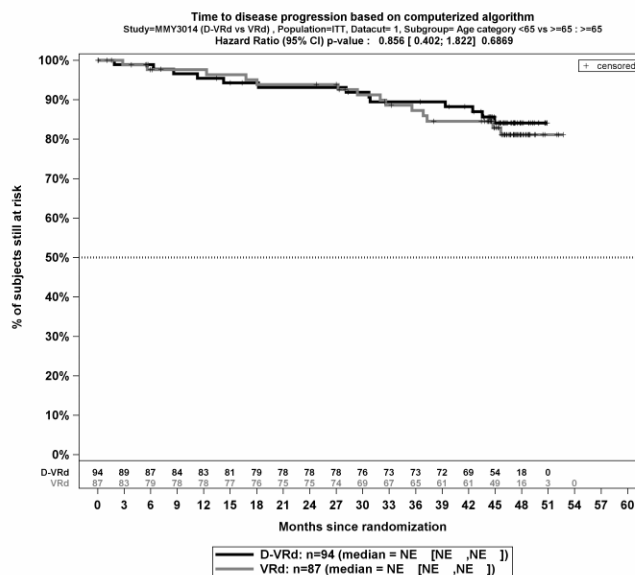
Die Abbildung 4-297 und Abbildung 4-298 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-297: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* – Gesamtsequenz, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-298: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* – Gesamtsequenz, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Komplettes Ansprechen oder besser (\geq CR)Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Ansprechrate \geq CR – Gesamtsequenz*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Ansprechen \geqCR					
Ansprechen \geqCR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	312/355 (87,9%)	248/354 (70,1%)	3,13 [2,11; 4,64] $p < 0,0001$	1,26 [1,16; 1,36] $p < 0,0001$	17,90% [12,10%; 23,70%] $p < 0,0001$
Ansprechen \geqCR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: $p = 0,0476$					
Hochrisiko	63/76 (82,9%)	59/78 (75,6%)	1,56 [0,71; 3,44] $p = 0,2689$	1,10 [0,93; 1,29] $p = 0,2683$	7,30% [-5,50%; 20,00%] $p = 0,2646$
Standardrisiko	234/264 (88,6%)	182/266 (68,4%)	3,60 [2,27; 5,70] $p < 0,0001$	1,29 [1,18; 1,42] $p < 0,0001$	20,20% [13,40%; 27,00%] $p < 0,0001$
unbestimmt	15/15 (100,0%)	7/10 (70,0%)	NA [NA; NA] NA	1,43 [0,95; 2,14] $p = 0,0849$	30,00% [1,60%; 58,40%] $p = 0,0384$
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) 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.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Ansprechen \geq CR – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Zytogenetisches Risiko* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0476. In der Kategorie *Hochrisiko* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR = 1,56$ [0,71; 3,44]; $p = 0,2689$). In der Kategorie *Standardrisiko* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR = 3,60$ [2,27; 5,70]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *Unbestimmt* kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Gesamtansprechen (\geq PR)Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamtansprechen (\geq PR) – Gesamtsequenz*

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		
1. Datenschnitt (01.08.2023)							
Gesamtansprechen (\geqPR)							
Gesamtansprechen (\geqPR), Subgruppe: Gesamt							
Gesamt	343/355 (96,6%)	332/354 (93,8%)	1,89 [0,92; 3,88] p=0,0762	1,03 [1,00; 1,06] p=0,0771	2,90% [-0,30%; 6,00%] p=0,0760		
Gesamtansprechen (\geqPR), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0285							
<65 Jahre	255/261 (97,7%)	248/267 (92,9%)	3,26 [1,28; 8,29] p=0,0092	1,05 [1,01; 1,09] p=0,0092	4,80% [1,20%; 8,40%] p=0,0084		
\geq 65 Jahre	88/94 (93,6%)	84/87 (96,6%)	0,52 [0,13; 2,16] p=0,3655	0,97 [0,91; 1,04] p=0,3597	-2,90% [-9,20%; 3,30%] p=0,3578		
Gesamtansprechen (\geqPR), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0420							
Stadium I	178/186 (95,7%)	171/178 (96,1%)	0,91 [0,32; 2,57] p=0,8599	1,00 [0,95; 1,04] p=0,8595	-0,40% [-4,40%; 3,70%] p=0,8595		
Stadium II	113/114 (99,1%)	114/125 (91,2%)	10,90 [1,39; 85,86] p=0,0052	1,09 [1,03; 1,15] p=0,0043	7,90% [2,70%; 13,20%] p=0,0031		
Stadium III	52/55 (94,5%)	46/50 (92,0%)	1,51 [0,32; 7,09] p=0,6032	1,03 [0,93; 1,14] p=0,6052	2,50% [-7,10%; 12,20%] p=0,6041		
a: Analyse-Population: ITT-Population.							
b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR > 1 bzw. ein RR > 1 bzw. eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.							
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; ITT: Intention To Treat.							
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).							

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtansprechen (\geq PR) – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0285. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,26 [1,28; 8,29]; p=0,0092). In der Kategorie *\geq 65 Jahre* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,52 [0,13; 2,16]; p=0,3655). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtansprechen ($\geq PR$) – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *ISS-Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0420. In der Kategorie *Stadium I* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,91 [0,32; 2,57]; p=0,8599). In der Kategorie *Stadium II* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=10,90 [1,39; 85,86]; p=0,0052). In der Kategorie *Stadium III* zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,51 [0,32; 7,09]; p=0,6032). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$)

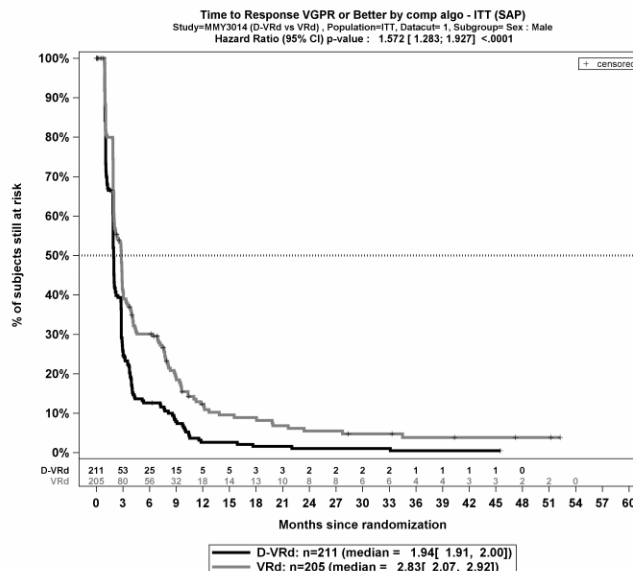
Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt *Zeit bis zum sehr guten Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Gesamtsequenz*

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	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)						
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$)						
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$), Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	338/355 (95,2%)	1,97 [1,91; 2,00]	316/354 (89,3%)	2,37 [2,00; 2,83]	1,37 [1,17; 1,60] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0240						
männlich	203/211 (96,2%)	1,94 [1,91; 2,00]	180/205 (87,8%)	2,83 [2,07; 2,92]	1,57 [1,28; 1,93] p<0,0001	<0,0001
weiblich	135/144 (93,8%)	1,97 [1,91; 2,00]	136/149 (91,3%)	2,04 [1,97; 2,76]	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4234	0,4127
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TEFTR01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>						

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0240. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,57

[1,28; 1,93]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,87; 1,40]; $p=0,4234$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

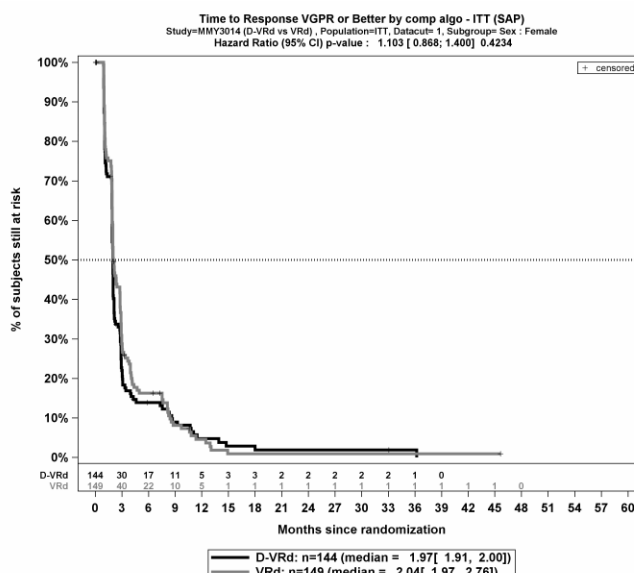
Die Abbildung 4-299 und Abbildung 4-300 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-299: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser ($\geq VGPR$) – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-300: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (≥VGPR) – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Dauer des Ansprechens

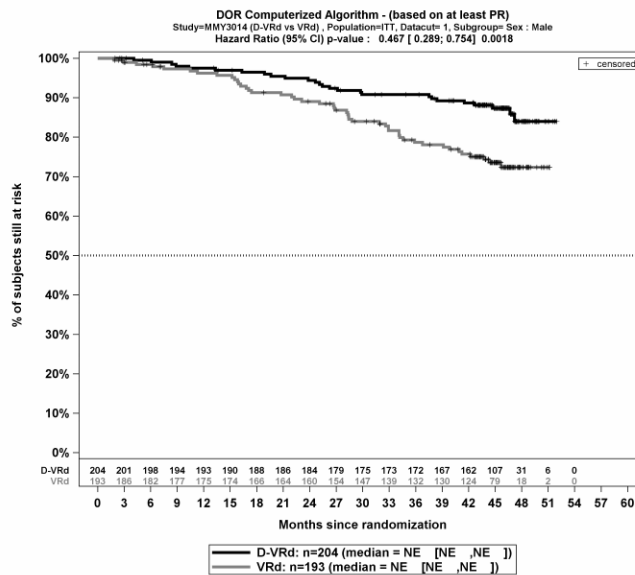
Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz*

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	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)						
Dauer des Ansprechens						
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	33/343 (9,6%)	NA [NA; NA]	84/332 (25,3%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,22; 0,50] p<0,0001	<0,0001
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0289						
männlich	26/204 (12,7%)	NA [NA; NA]	47/193 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,29; 0,75] p=0,0018	0,0014
weiblich	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	37/139 (26,6%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,07; 0,37] p<0,0001	<0,0001
a: Analyse-Population: Population mit einem Ansprechen \geq PR. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.						

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	Log-rank p-Wert ^d
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.						
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; NA: Nicht verfügbar.						
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TEFDOR01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).						

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0289. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,29; 0,75]; p=0,0018). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,16 [0,07; 0,37]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

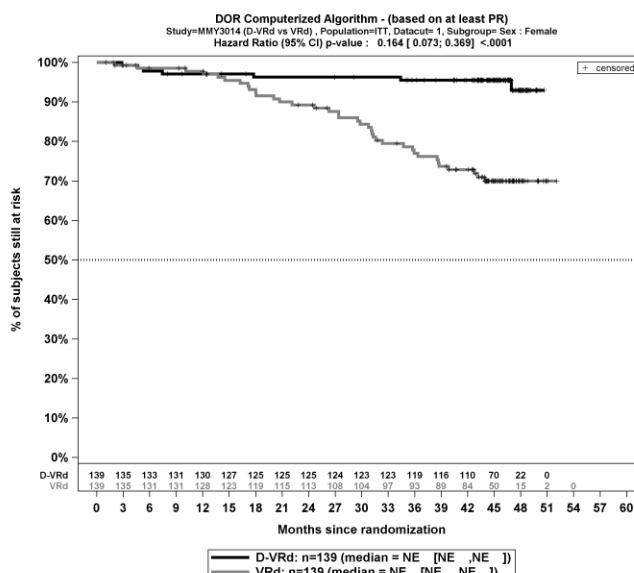
Die Abbildung 4-301 und Abbildung 4-302 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-301: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-302: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Dauer des Ansprechens \geq CR

Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq CR – Gesamtsequenz*

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	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)						
Dauer des Ansprechens \geqCR						
Dauer des Ansprechens \geqCR, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	23/312 (7,4%)	NA [NA; NA]	44/248 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,24; 0,67] p=0,0005	0,0003
Dauer des Ansprechens \geqCR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0155						
männlich	20/185 (10,8%)	NA [NA; NA]	24/143 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,33; 1,09] p=0,0926	0,0892
weiblich	3/127 (2,4%)	NA [NA; NA]	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,03; 0,38] p=0,0004	<0,0001
Dauer des Ansprechens \geqCR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0027						
<65 Jahre	13/235 (5,5%)	NA [NA; NA]	39/186 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,13; 0,44] p<0,0001	<0,0001

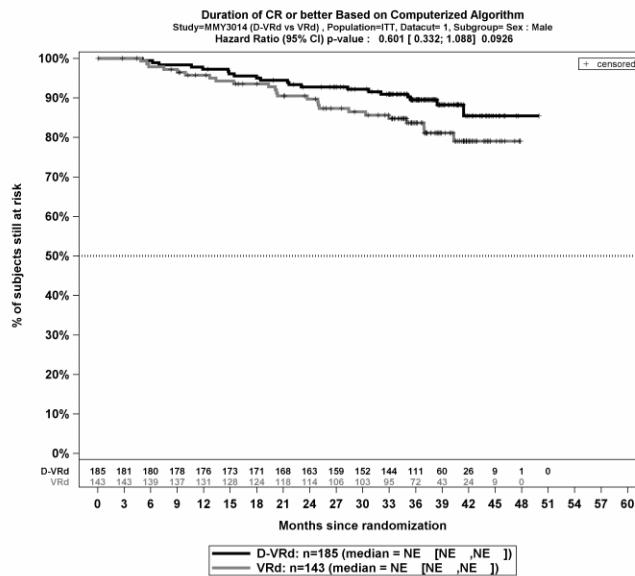
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
≥65 Jahre	10/77 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,54; 4,63] p=0,4018	0,3976

a: Analyse-Population: Population mit einem Ansprechen \geq PR.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason.
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3014, Tabelle TEFDOR01 (63); Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq CR – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0155. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,33; 1,09]; p=0,0926). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,11 [0,03; 0,38]; p=0,0004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq CR – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0027. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,13; 0,44]; p<0,0001). In der Kategorie *≥65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,54; 4,63]; p=0,4018). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

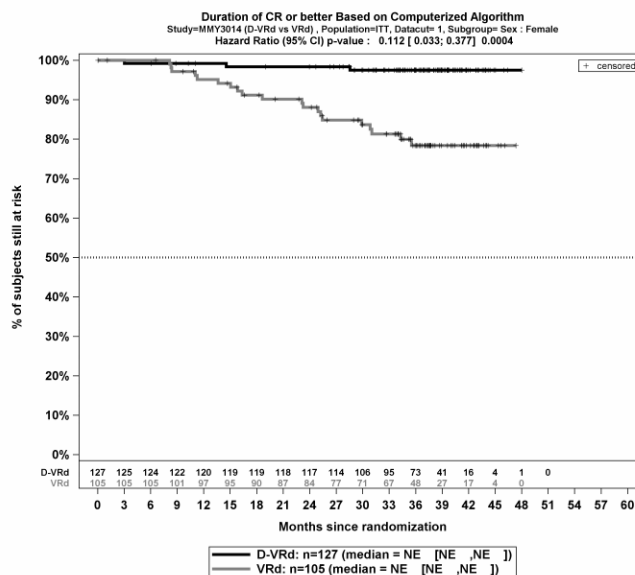
Die Abbildung 4-303 bis Abbildung 4-306 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens \geq CR – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

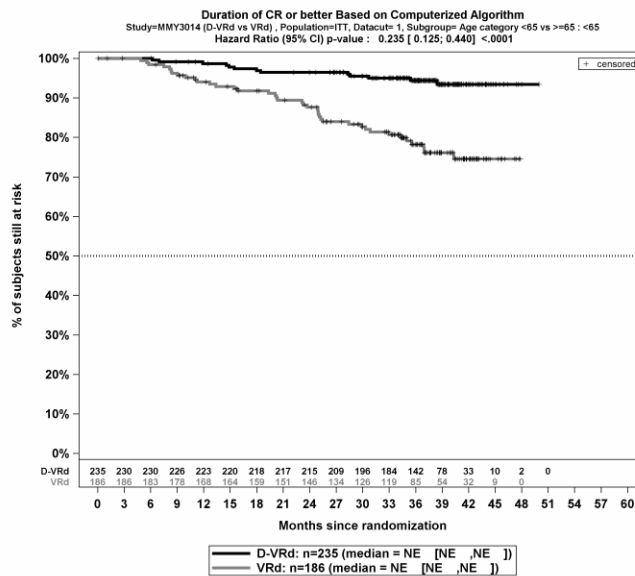
Abbildung 4-303: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* \geq CR – Gesamtsequenz, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

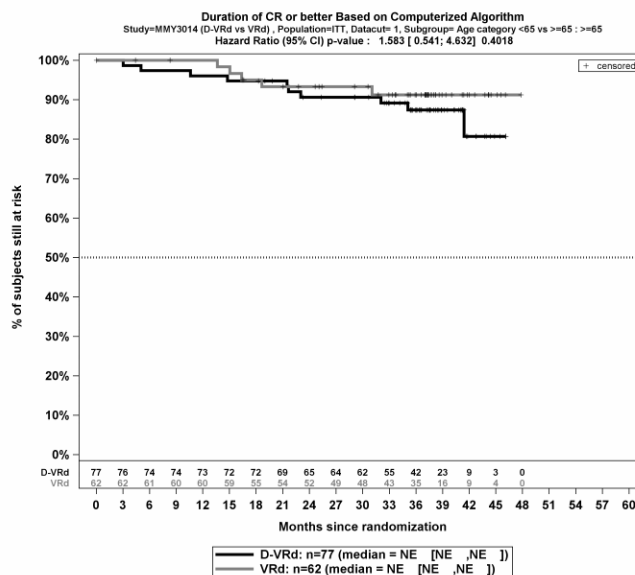
Abbildung 4-304: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* \geq CR – Gesamtsequenz, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-305: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* $\geq CR$ – *Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-306: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* $\geq CR$ – *Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 65 Jahre, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Anhaltende MRD-NegativitätsrateTabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	230/355 (64,8%)	105/354 (29,7%)	4,42 [3,22; 6,08] $p < 0,0001$	2,19 [1,83; 2,61] $p < 0,0001$	35,20% [28,30%; 42,10%] $p < 0,0001$
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Alter, Interaktion: $p = 0,0391$					
<65 Jahre	180/261 (69,0%)	78/267 (29,2%)	5,38 [3,71; 7,81] $p < 0,0001$	2,36 [1,93; 2,89] $p < 0,0001$	39,80% [31,90%; 47,60%] $p < 0,0001$
≥ 65 Jahre	50/94 (53,2%)	27/87 (31,0%)	2,52 [1,37; 4,64] $p = 0,0027$	1,71 [1,19; 2,47] $p = 0,0039$	22,20% [8,10%; 36,20%] $p = 0,0019$
a: Analyse-Population: ITT-Population.					
b: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für D-VRd an.					
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); $\geq CR$: Komplettes Ansprechen (Complete Response) oder besser; ITT: Intention To Treat.					
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).					

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0391. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR = 5,38$ [3,71; 7,81]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *≥ 65 Jahre* zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($OR = 2,52$ [1,37; 4,64]; $p = 0,0027$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

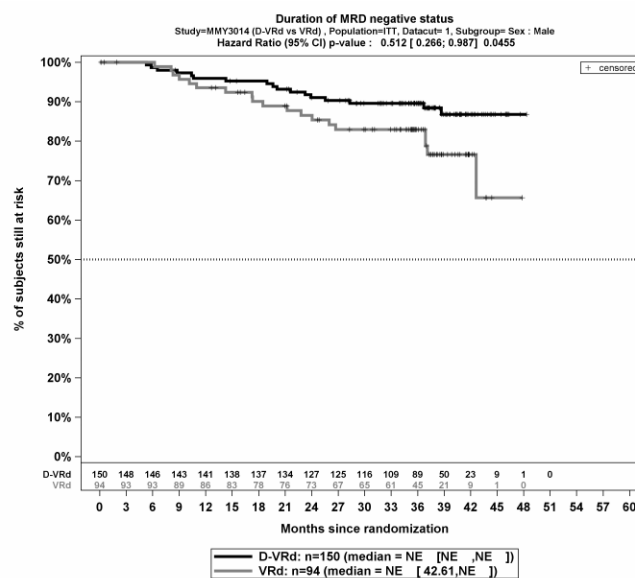
Dauer der MRD-NegativitätTabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz*

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	Log-rank p-Wert d
1. Datenschnitt (01.08.2023)						
Dauer der MRD-Negativität						
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	20/267 (7,5%)	NA [NA; NA]	36/168 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,19; 0,56] p<0,0001	<0,0001
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0163						
männlich	17/150 (11,3%)	NA [NA; NA]	19/94 (20,2%)	NA [42,61; NA]	0,51 [0,27; 0,99] p=0,0455	0,0415
weiblich	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	17/74 (23,0%)	NA [41,99; NA]	0,10 [0,03; 0,33] p=0,0002	<0,0001
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0492						
<65 Jahre	12/204 (5,9%)	NA [NA; NA]	29/125 (23,2%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,11; 0,43] p<0,0001	<0,0001
≥65 Jahre	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [42,61; NA]	0,76 [0,28; 2,09] p=0,5944	0,5933
a: Analyse-Population: Population mit nachgewiesener MRD-Negativität und einem Ansprechen ≥CR.						
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.						
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.						
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.						
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: Nicht verfügbar; ≥CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response) oder besser.						
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).						

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0163. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,27; 0,99]; p=0,0455). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,10 [0,03; 0,33]; p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0492. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,22 [0,11; 0,43]; p<0,0001). In der Kategorie *≥65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,28; 2,09]; p=0,5944). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

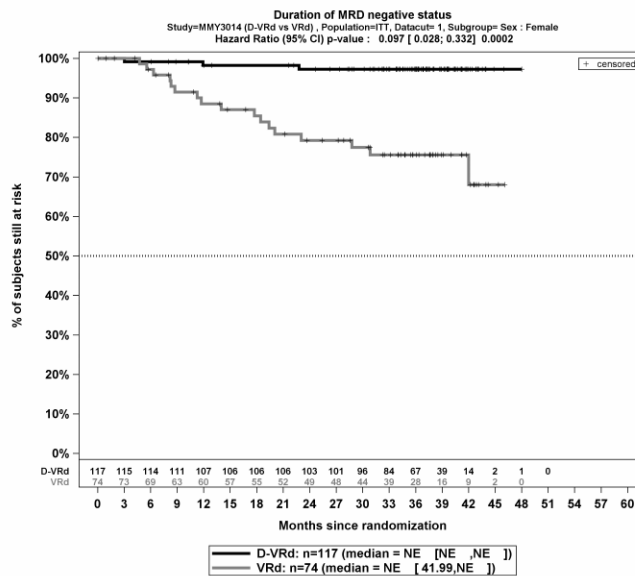
Die Abbildung 4-307 bis Abbildung 4-310 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

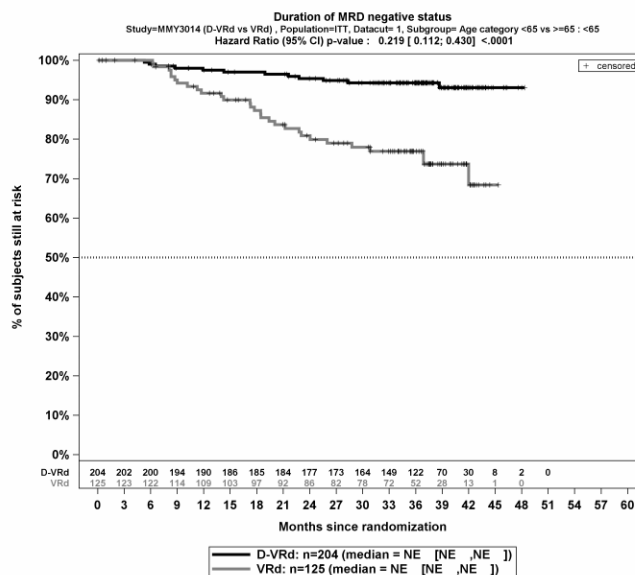
Abbildung 4-307: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

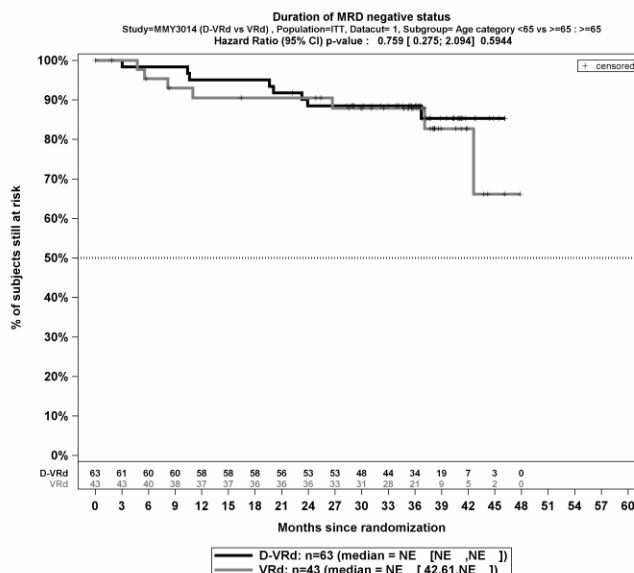
Abbildung 4-308: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-309: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-310: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie ≥ 65 Jahre, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

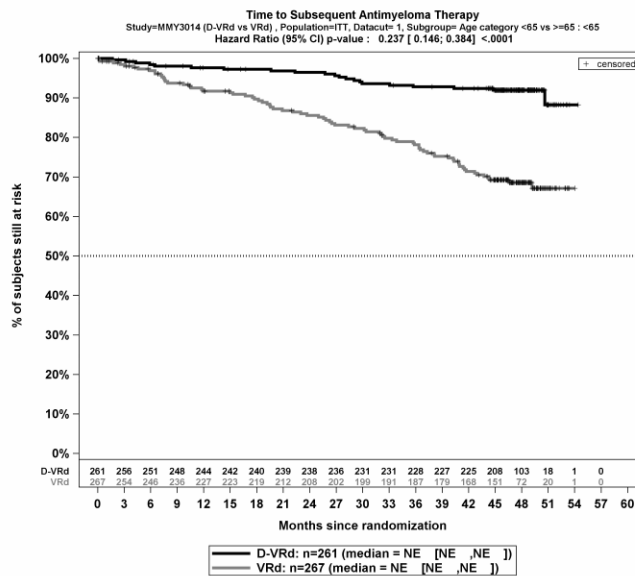
Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz*

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	Log-rank p-Wert d
1. Datenschnitt (01.08.2023)						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie						
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt						
Gesamt	33/355 (9,3%)	NA [NA; NA]	95/354 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,21; 0,46] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0328						
<65 Jahre	21/261 (8,0%)	NA [NA; NA]	77/267 (28,8%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,15; 0,38] p<0,0001	<0,0001
≥ 65 Jahre	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,28] p=0,1968	0,1925

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	Log-rank p-Wert d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VRd an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test ohne Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>						

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0328. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,24$ [0,15; 0,38]; $p<0,0001$). In der Kategorie *≥ 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR=0,62$ [0,30; 1,28]; $p=0,1968$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

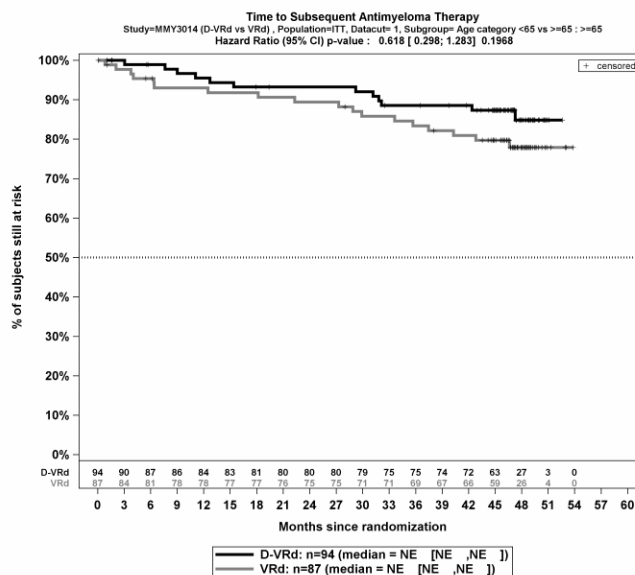
Die Abbildung 4-311 und Abbildung 4-312 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-311: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-312: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 PunkteTabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte								
Fatigue – Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	243/355 (68,5%)	3,81 [2,17; 4,04]	217/354 (61,3%)	4,21 [3,98; 7,00]	1,39 [1,01; 1,90] p=0,0432	1,12 [1,00; 1,24] p=0,0438	7,10% [0,20%; 14,00%] p=0,0425	1,14 [0,95; 1,37] p=0,1699
Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0339								
weiß	224/330 (67,9%)	3,81 [2,30; 4,11]	202/323 (62,5%)	4,14 [3,88; 7,00]	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1523	1,08 [0,97; 1,22] p=0,1530	5,30% [-2,00%; 12,60%] p=0,1515	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5684
andere	19/25 (76,0%)	2,04 [1,94; 3,81]	15/31 (48,4%)	6,96 [3,94; NA]	3,38 [1,06; 10,74] p=0,0371	1,57 [1,03; 2,40] p=0,0374	27,60% [3,30%; 51,90%] p=0,0258	2,23 [1,13; 4,42] p=0,0212
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte								
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	188/355 (53,0%)	16,95 [11,40; 31,57]	174/354 (49,2%)	21,36 [12,12; 36,30]	1,17 [0,87; 1,57] p=0,3076	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3076	3,80% [-3,50%; 11,10%] p=0,3066	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9553

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
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0038								
weiß	170/330 (51,5%)	21,45 [12,12; 43,34]	165/323 (51,1%)	17,97 [11,14; 29,11]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9122	1,01 [0,87; 1,17] p=0,9122	0,40% [-7,20%; 8,10%] p=0,9122	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3680
andere	18/25 (72,0%)	6,93 [3,94; 16,95]	9/31 (29,0%)	NA [4,60; NA]	6,29 [1,96; 20,21] p=0,0015	2,48 [1,36; 4,53] p=0,0031	43,00% [19,20%; 66,70%] p=0,0004	3,02 [1,35; 6,75] p=0,0069
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	201/355 (56,6%)	21,06 [10,38; 29,24]	154/354 (43,5%)	37,32 [25,40; NA]	1,72 [1,27; 2,32] p=0,0004	1,30 [1,12; 1,51] p=0,0005	13,20% [6,00%; 20,40%] p=0,0004	1,38 [1,11; 1,70] p=0,0031
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0246								
männlich	130/211 (61,6%)	12,09 [4,86; 28,29]	86/205 (42,0%)	41,92 [25,40; NA]	2,22 [1,50; 3,29] p<0,0001	1,47 [1,21; 1,78] p<0,0001	19,70% [10,20%; 29,10%] p<0,0001	1,68 [1,27; 2,20] p=0,0002
weiblich	71/144 (49,3%)	31,97 [15,90; NA]	68/149 (45,6%)	29,50 [15,05; NA]	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5303	1,08 [0,85; 1,38] p=0,5297	3,70% [-7,80%; 15,10%] p=0,5294	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8743
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0092								
Europa	187/321 (58,3%)	20,11 [9,92; 29,01]	133/316 (42,1%)	42,88 [29,93; NA]	1,92 [1,40; 2,63] p<0,0001	1,38 [1,18; 1,62] p<0,0001	16,20% [8,50%; 23,80%] p<0,0001	1,52 [1,21; 1,89] p=0,0002

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
Australien	14/34 (41,2%)	NA [7,33; NA]	21/38 (55,3%)	9,33 [3,98; NA]	0,57 [0,22; 1,44] p=0,2358	0,74 [0,46; 1,22] p=0,2423	-14,10% [-37,00%; 8,80%] p=0,2276	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1582
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	247/355 (69,6%)	17,35 [13,14; 21,19]	237/354 (66,9%)	15,15 [12,48; 17,94]	1,13 [0,82; 1,55] p=0,4490	1,04 [0,94; 1,15] p=0,4512	2,60% [-4,20%; 9,50%] p=0,4506	0,93 [0,78; 1,12] p=0,4486
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0268								
Europa	225/321 (70,1%)	16,26 [12,62; 20,66]	208/316 (65,8%)	16,69 [13,40; 18,96]	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2484	1,06 [0,96; 1,19] p=0,2489	4,30% [-3,00%; 11,50%] p=0,2477	1,00 [0,83; 1,21] p=1,0000
Australien	22/34 (64,7%)	23,66 [9,46; 39,82]	29/38 (76,3%)	9,76 [3,94; 15,51]	0,57 [0,20; 1,59] p=0,2826	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2889	-11,60% [-32,60%; 9,40%] p=0,2784	0,55 [0,31; 0,98] p=0,0415
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: 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. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0339. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,87; 1,28]; p=0,5684). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,23 [1,13; 4,42]; p=0,0212). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

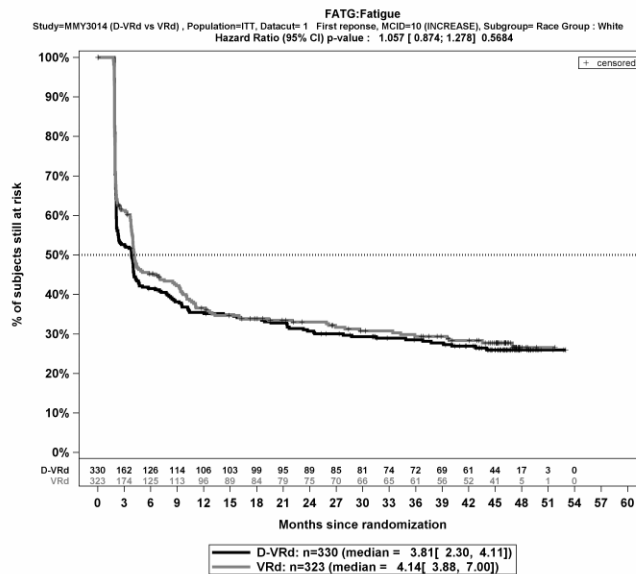
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0038. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,73; 1,12]; p=0,3680). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,02 [1,35; 6,75]; p=0,0069). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0246. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,68 [1,27; 2,20]; p=0,0002). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,74; 1,43]; p=0,8743). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0092. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [1,21; 1,89]; p=0,0002). In der Kategorie *Australien* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,31; 1,21]; p=0,1582). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0268. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,83; 1,21]; p=1,0000). In der Kategorie *Australien* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,31; 0,98]; p=0,0415). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

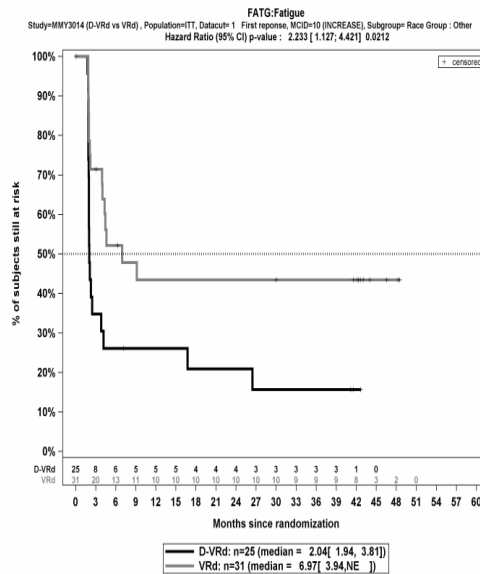
Die Abbildung 4-313 bis Abbildung 4-322 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

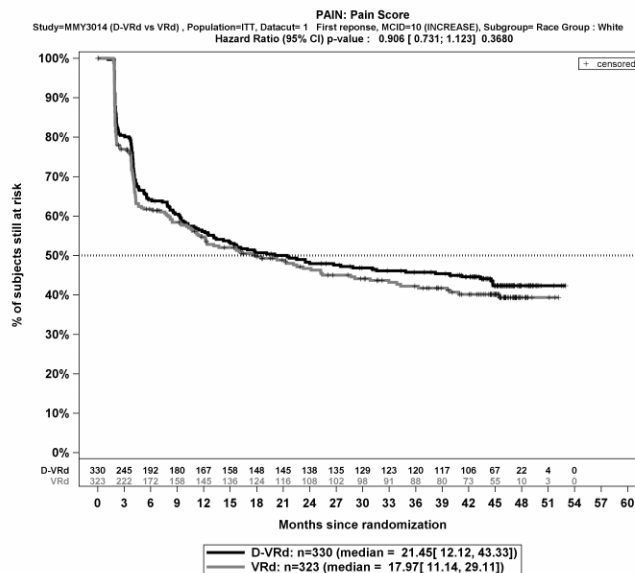
Abbildung 4-313: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

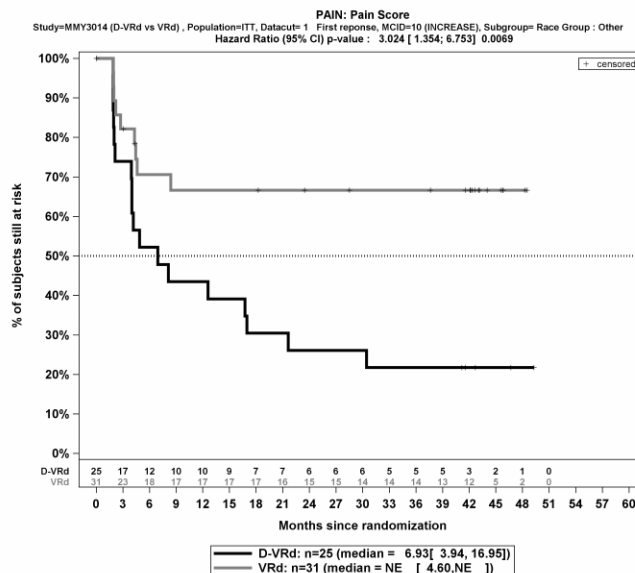
Abbildung 4-314: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Fatigue – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

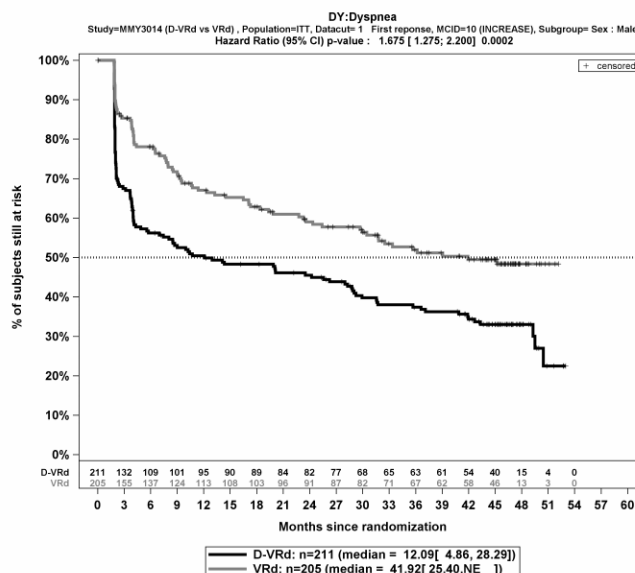
Abbildung 4-315: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

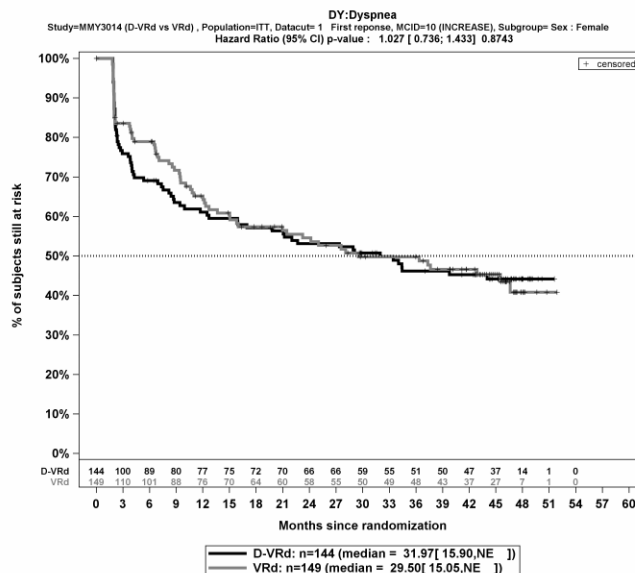
Abbildung 4-316: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

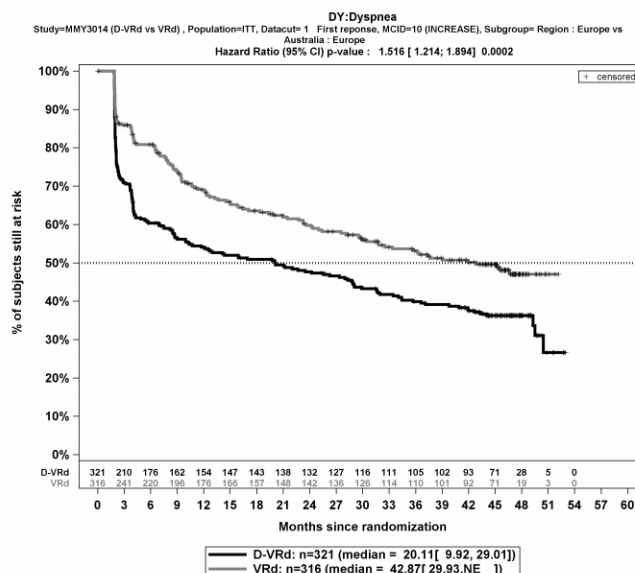
Abbildung 4-317: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

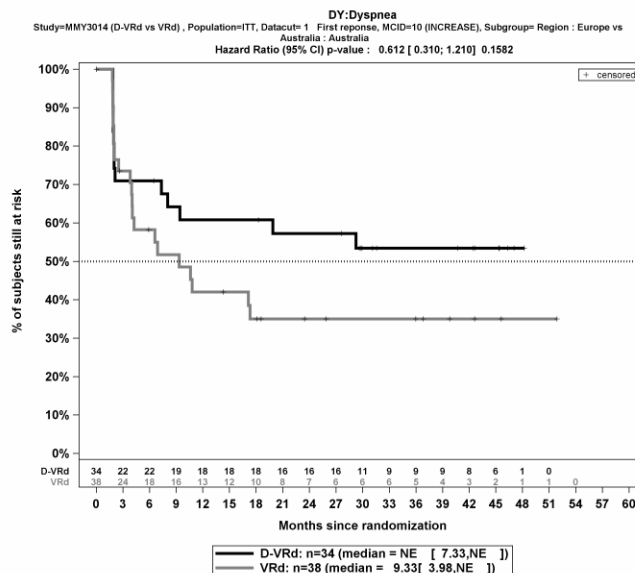
Abbildung 4-318: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

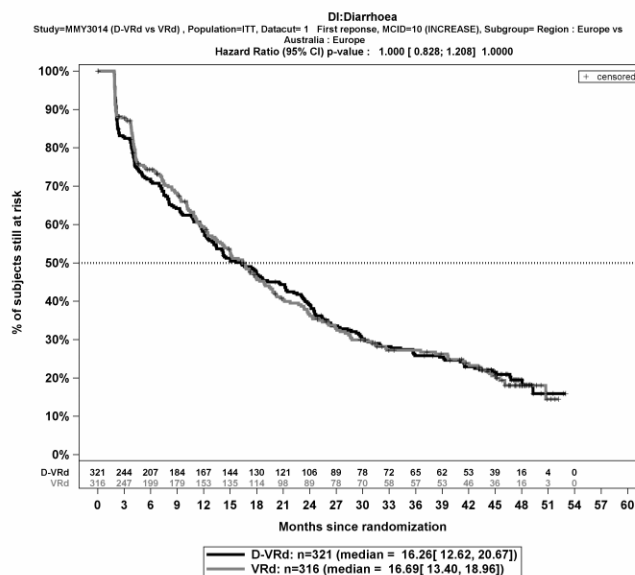
Abbildung 4-319: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

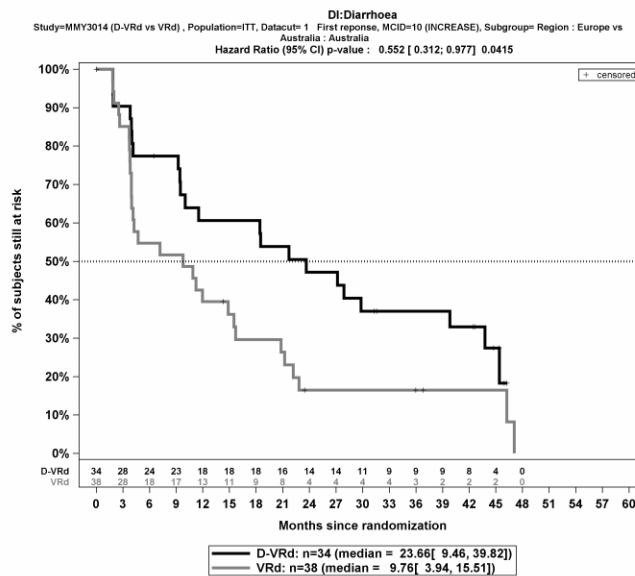
Abbildung 4-320: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Australien*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-321: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-322: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Australien*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

EORTC QLQMY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*

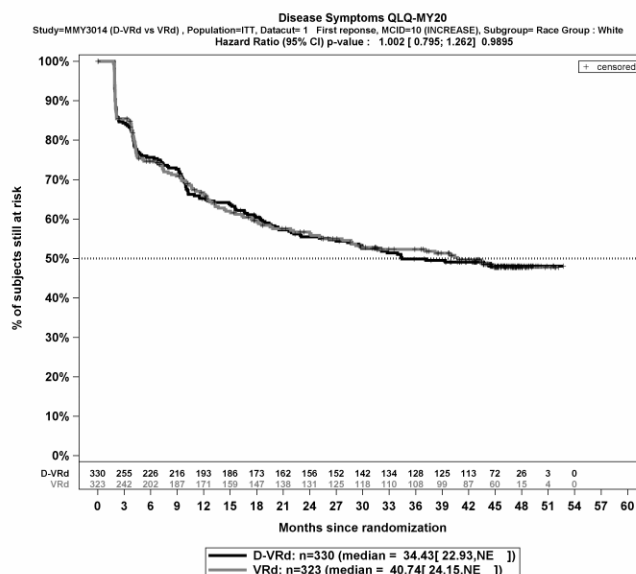
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	166/355 (46,8%)	34,33 [21,65; NA]	144/354 (40,7%)	44,75 [27,66; NA]	1,28 [0,95; 1,73] p=0,1044	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1057	6,00% [-1,20%; 13,30%] p=0,1040	1,08 [0,86; 1,35] p=0,4948
Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0294								
weiß	152/330 (46,1%)	34,43 [22,93; NA]	136/323 (42,1%)	40,74 [24,15; NA]	1,17 [0,86; 1,60] p=0,3092	1,09 [0,92; 1,30] p=0,3095	4,00% [-3,70%; 11,60%] p=0,3083	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9895
andere	14/25 (56,0%)	14,19 [4,01; NA]	8/31 (25,8%)	NA [25,59; NA]	3,66 [1,19; 11,30] p=0,0227	2,17 [1,09; 4,33] p=0,0279	30,20% [5,40%; 55,00%] p=0,0171	2,56 [1,07; 6,13] p=0,0341

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
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren ISS. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0294. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,80; 1,26]; p=0,9895). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,56 [1,07; 6,13]; p=0,0341). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

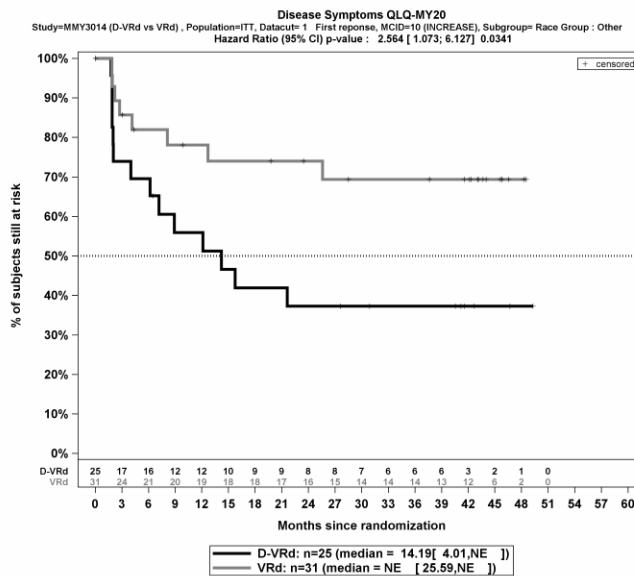
Die Abbildung 4-323 und Abbildung 4-324 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-323: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-324: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Krankheitssymptome – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz**EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte**Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte								
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	112/355 (31,5%)	NA [NA; NA]	116/354 (32,8%)	NA [12,19; NA]	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7355	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7360	-1,20% [-8,00%; 5,60%] p=0,7358	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9791
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0181								
<65 Jahre	83/261 (31,8%)	NA [NA; NA]	72/267 (27,0%)	NA [12,45; NA]	1,26 [0,87; 1,84] p=0,2231	1,18 [0,90; 1,54] p=0,2236	4,80% [-2,90%; 12,60%] p=0,2222	1,23 [0,90; 1,69] p=0,1972
≥ 65 Jahre	29/94 (30,9%)	NA [NA; NA]	44/87 (50,6%)	9,23 [4,37; 12,19]	0,44 [0,24; 0,80] p=0,0070	0,61 [0,42; 0,88] p=0,0083	-19,70% [-33,80%; -5,70%] p=0,0060	0,63 [0,39; 1,01] p=0,0533

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für D-VRd an.

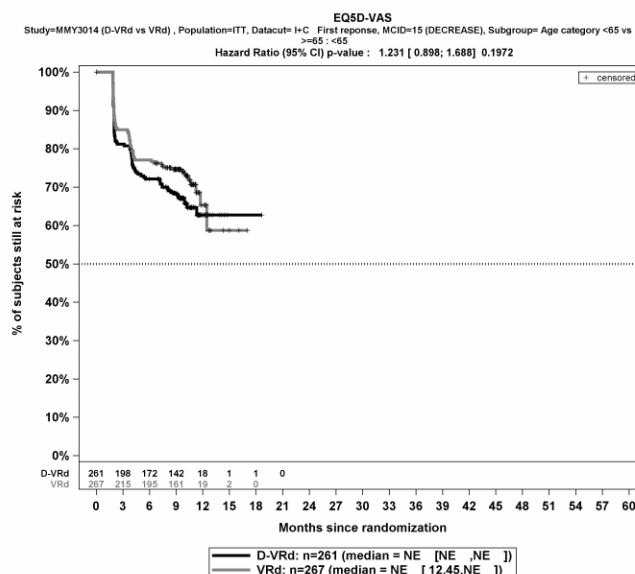
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0181. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,90; 1,69]; p=0,1972). In der Kategorie *≥ 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,39; 1,01]; p=0,0533). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

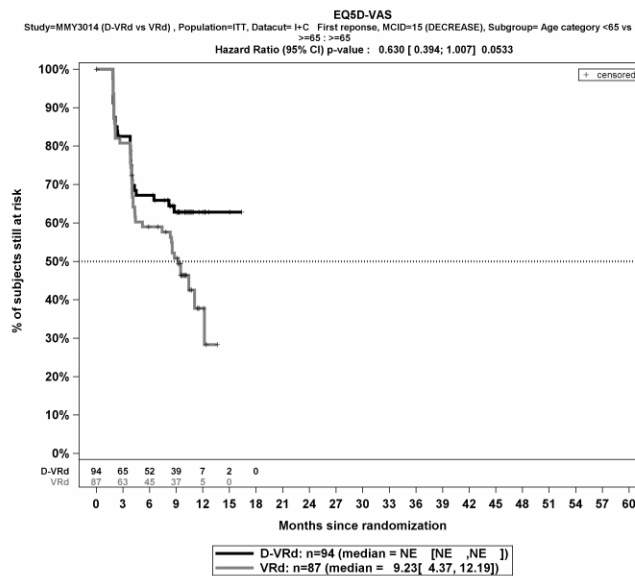
Die Abbildung 4-325 und Abbildung 4-326 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-325: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-326: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Alter, Kategorie ≥ 65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 PunkteTabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	145/355 (40,8%)	12,55 [10,88; NA]	141/354 (39,8%)	12,26 [11,14; NA]	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7882	1,02 [0,86; 1,22] p=0,7878	1,00% [-6,20%; 8,10%] p=0,7877	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9366
Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0382								
weiß	131/330 (39,7%)	12,55 [10,88; NA]	132/323 (40,9%)	11,73 [10,71; NA]	0,95 [0,70; 1,30] p=0,7607	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7605	-1,20% [-8,70%; 6,40%] p=0,7605	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7328
andere	14/25 (56,0%)	5,90 [2,10; 12,58]	9/31 (29,0%)	NA [8,38; NA]	3,11 [1,03; 9,41] p=0,0433	1,93 [1,01; 3,70] p=0,0479	27,00% [1,80%; 52,10%] p=0,0358	2,51 [1,08; 5,83] p=0,0319
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	153/355 (43,1%)	12,09 [9,96; 12,95]	107/354 (30,2%)	NA [12,32; NA]	1,76 [1,29; 2,41] p=0,0003	1,43 [1,17; 1,74] p=0,0004	12,90% [5,90%; 19,90%] p=0,0003	1,63 [1,27; 2,09] p=0,0001
Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0097								
Europa	141/321 (43,9%)	12,09 [9,00; 12,95]	88/316 (27,8%)	NA [12,32; NA]	2,03 [1,46; 2,82] p<0,0001	1,58 [1,27; 1,96] p<0,0001	16,10% [8,70%; 23,40%] p<0,0001	1,86 [1,42; 2,42] p<0,0001

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

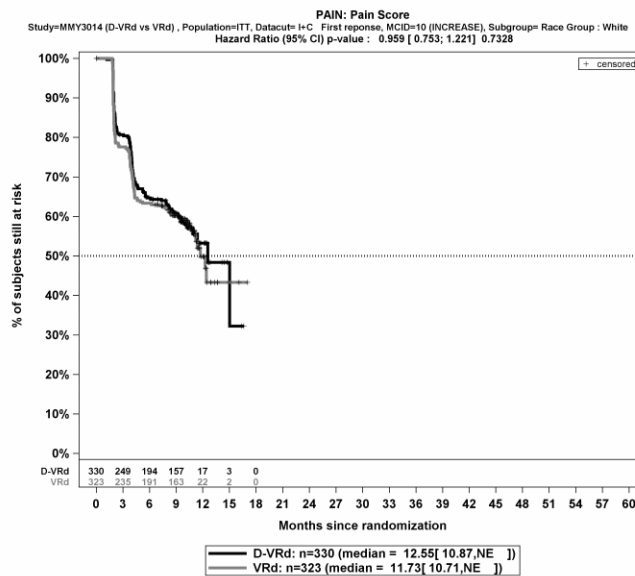
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Australien	12/34 (35,3%)	NA [8,05; NA]	19/38 (50,0%)	10,61 [4,04; NA]	0,55 [0,21; 1,41] p=0,2115	0,71 [0,41; 1,23] p=0,2188	-14,70% [-37,30%; 7,90%] p=0,2022	0,65 [0,31; 1,34] p=0,2443
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	132/355 (37,2%)	12,26 [11,53; NA]	126/354 (35,6%)	12,26 [11,14; NA]	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6611	1,04 [0,86; 1,27] p=0,6605	1,60% [-5,50%; 8,70%] p=0,6604	1,02 [0,80; 1,31] p=0,8493
Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0189								
ECOG-PS 0	74/221 (33,5%)	12,62 [12,09; NA]	86/230 (37,4%)	11,63 [10,84; NA]	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3865	0,90 [0,70; 1,15] p=0,3869	-3,90% [-12,70%; 4,90%] p=0,3853	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2286
ECOG-PS ≥1	58/134 (43,3%)	10,81 [9,23; NA]	40/124 (32,3%)	12,48 [10,88; NA]	1,60 [0,96; 2,67] p=0,0688	1,34 [0,97; 1,85] p=0,0720	11,00% [-0,70%; 22,80%] p=0,0659	1,53 [1,02; 2,30] p=0,0382
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0382. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,75; 1,22]; p=0,7328). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,51 [1,08; 5,83]; p=0,0319). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0097. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,86 [1,42; 2,42]; p<0,0001). In der Kategorie *Australien* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,31; 1,34]; p=0,2443). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-PS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0189. In der Kategorie *ECOG-PS 0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,60; 1,13]; p=0,2286). In der Kategorie *ECOG-PS ≥ 1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,53 [1,02; 2,30]; p=0,0382). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

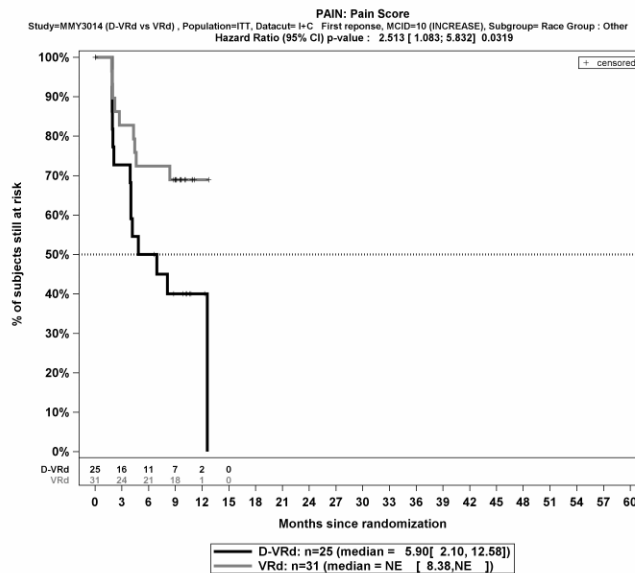
Die Abbildung 4-327 bis Abbildung 4-332 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65)

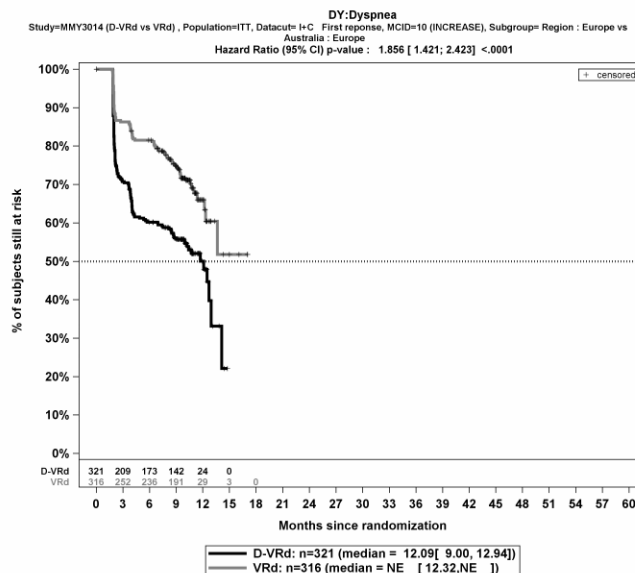
Abbildung 4-327: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

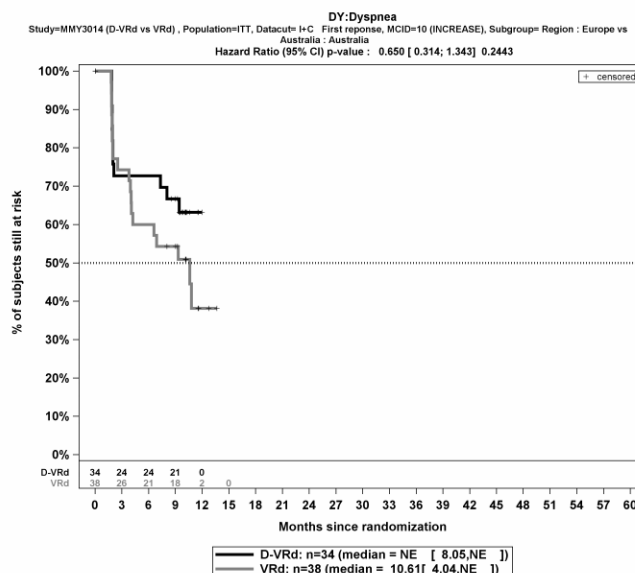
Abbildung 4-328: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

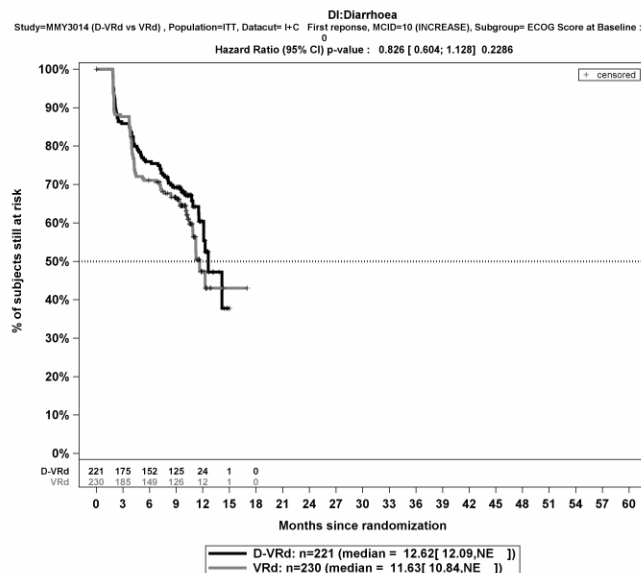
Abbildung 4-329: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

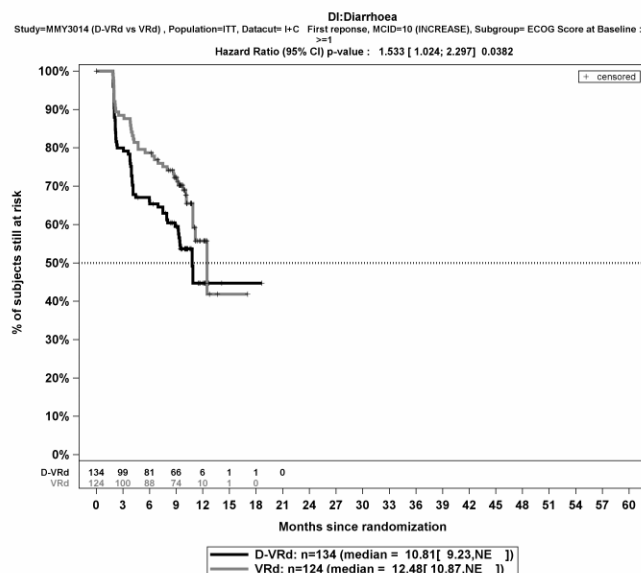
Abbildung 4-330: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Australien*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-331: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS 0*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-332: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhö – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *ECOG-PS*, Kategorie *ECOG-PS ≥1*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesamtsequenz

EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte

Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*

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 Datenschnitt (01.08.2023)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	186/355 (52,4%)	20,99 [11,83; 35,68]	189/354 (53,4%)	15,64 [10,94; 22,44]	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7830	0,98 [0,86; 1,12] p=0,7832	-1,00% [-8,20%; 6,20%] p=0,7832	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4673
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0083								
weiß	170/330 (51,5%)	22,93 [13,24; 38,44]	177/323 (54,8%)	13,67 [9,96; 22,11]	0,88 [0,64; 1,19] p=0,4009	0,94 [0,81; 1,09] p=0,4007	-3,30% [-10,90%; 4,40%] p=0,4002	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1408
andere	16/25 (64,0%)	5,90 [1,97; 38,83]	12/31 (38,7%)	NA [10,94; NA]	2,81 [0,95; 8,38] p=0,0622	1,65 [0,97; 2,81] p=0,0638	25,30% [-0,20%; 50,70%] p=0,0515	2,49 [1,17; 5,30] p=0,0180
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	192/355 (54,1%)	9,92 [7,16; 20,40]	191/354 (54,0%)	10,05 [6,70; 21,22]	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9779	1,00 [0,88; 1,15] p=0,9778	0,10% [-7,20%; 7,40%] p=0,9778	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6837

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: Abstammung, Interaktion: p=0,0123								
weiß	175/330 (53,0%)	10,28 [7,62; 27,43]	178/323 (55,1%)	9,27 [5,58; 17,48]	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5945	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5942	-2,10% [-9,70%; 5,60%] p=0,5941	0,90 [0,73; 1,10] p=0,2978
andere	17/25 (68,0%)	2,19 [1,94; 30,19]	13/31 (41,9%)	NA [4,60; NA]	2,94 [0,98; 8,86] p=0,0540	1,62 [0,99; 2,66] p=0,0551	26,10% [0,80%; 51,30%] p=0,0428	2,20 [1,06; 4,55] p=0,0337
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	169/355 (47,6%)	34,69 [11,83; NA]	143/354 (40,4%)	NA [23,36; NA]	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0527	1,18 [1,00; 1,39] p=0,0529	7,20% [0,00%; 14,40%] p=0,0514	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2410
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0218								
weiß	154/330 (46,7%)	38,64 [12,68; NA]	134/323 (41,5%)	NA [17,91; NA]	1,23 [0,91; 1,68] p=0,1828	1,13 [0,95; 1,34] p=0,1836	5,20% [-2,40%; 12,80%] p=0,1818	1,05 [0,83; 1,32] p=0,7064
andere	15/25 (60,0%)	6,18 [1,97; NA]	9/31 (29,0%)	NA [23,36; NA]	3,67 [1,20; 11,17] p=0,0211	2,07 [1,09; 3,91] p=0,0254	31,00% [6,00%; 55,90%] p=0,0151	2,78 [1,21; 6,36] p=0,0158
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	226/355 (63,7%)	11,24 [9,13; 14,72]	214/354 (60,5%)	10,19 [7,98; 13,93]	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3753	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3742	3,20% [-3,90%; 10,30%] p=0,3736	0,98 [0,81; 1,18] p=0,8119

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
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0044								
Europa	209/321 (65,1%)	10,81 [8,84; 14,13]	188/316 (59,5%)	11,37 [9,04; 18,30]	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1440	1,09 [0,97; 1,24] p=0,1447	5,60% [-1,90%; 13,10%] p=0,1431	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5351
Australien	17/34 (50,0%)	19,88 [4,01; NA]	26/38 (68,4%)	4,01 [1,97; 9,33]	0,46 [0,18; 1,20] p=0,1141	0,73 [0,49; 1,09] p=0,1239	-18,40% [-40,80%; 4,00%] p=0,1067	0,47 [0,25; 0,86] p=0,0156
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	231/355 (65,1%)	4,70 [4,07; 8,35]	208/354 (58,8%)	4,96 [4,07; 8,90]	1,31 [0,97; 1,79] p=0,0814	1,11 [0,99; 1,24] p=0,0812	6,30% [-0,80%; 13,40%] p=0,0798	1,12 [0,93; 1,35] p=0,2421
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0010								
weiß	211/330 (63,9%)	6,04 [4,17; 9,04]	196/323 (60,7%)	4,60 [4,04; 8,35]	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3907	1,05 [0,94; 1,19] p=0,3908	3,30% [-4,20%; 10,70%] p=0,3901	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9439
andere	20/25 (80,0%)	2,07 [1,97; 3,81]	12/31 (38,7%)	NA [2,73; NA]	6,33 [1,87; 21,40] p=0,0021	2,07 [1,27; 3,35] p=0,0033	41,30% [18,10%; 64,50%] p=0,0005	3,15 [1,51; 6,56] p=0,0022

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
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0083. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,69; 1,05]; p=0,1408). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,49 [1,17; 5,30]; p=0,0180). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

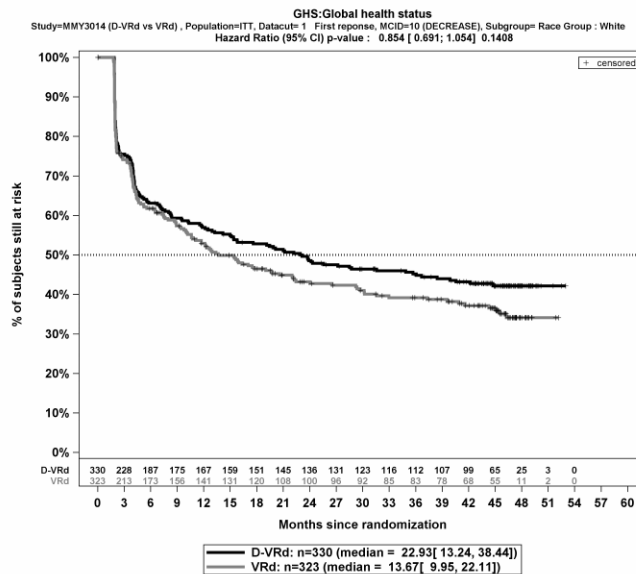
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0123. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,73; 1,10]; p=0,2978). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,20 [1,06; 4,55]; p=0,0337). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0218. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,83; 1,32]; p=0,7064). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,78 [1,21; 6,36]; p=0,0158). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0044. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,87; 1,30]; p=0,5351). In der Kategorie *Australien* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,25; 0,86]; p=0,0156). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0010. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,83; 1,22]; p=0,9439). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,15 [1,51; 6,56]; p=0,0022). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

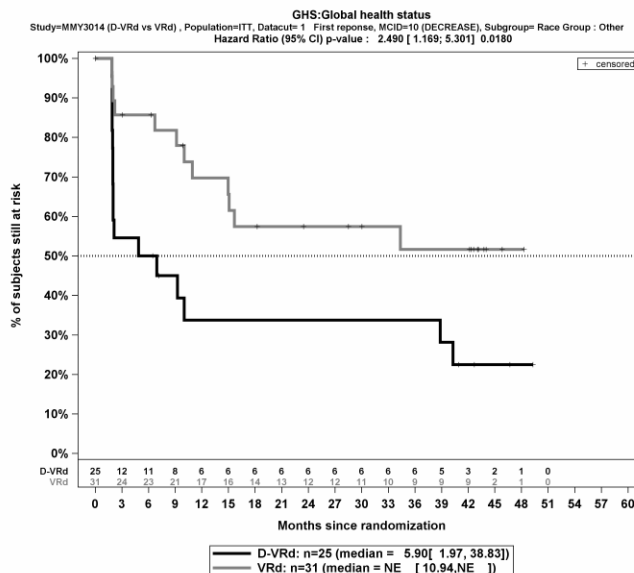
Die Abbildung 4-333 bis Abbildung 4-342 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

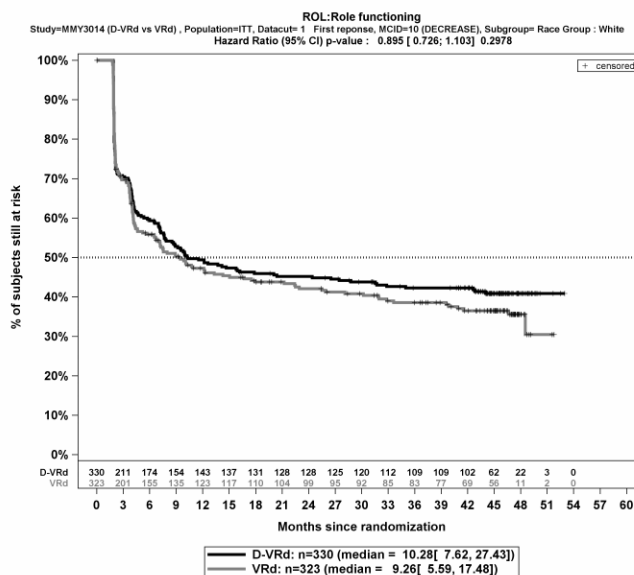
Abbildung 4-333: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

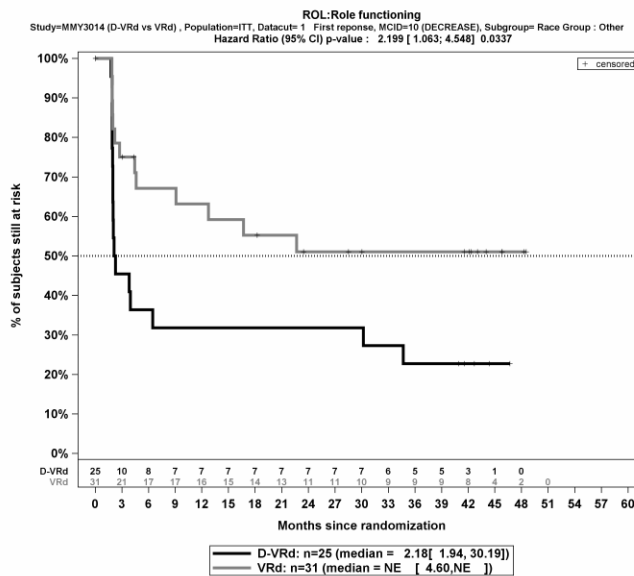
Abbildung 4-334: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

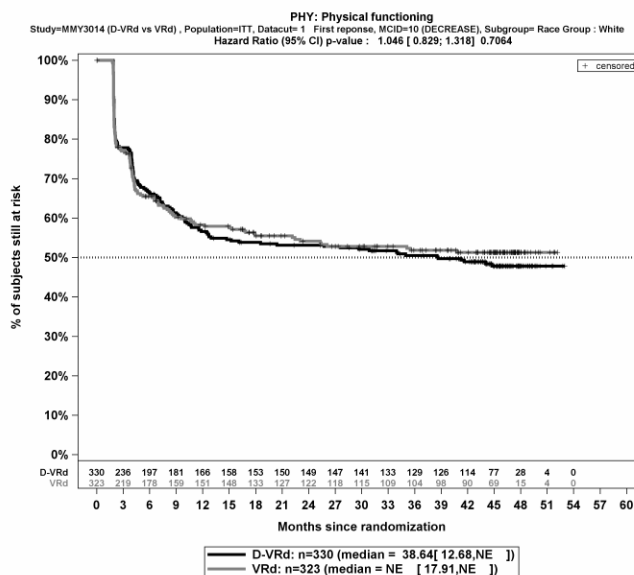
Abbildung 4-335: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

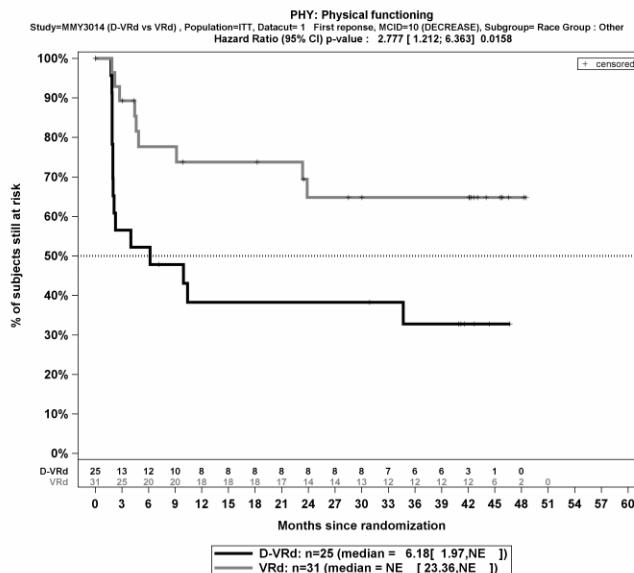
Abbildung 4-336: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

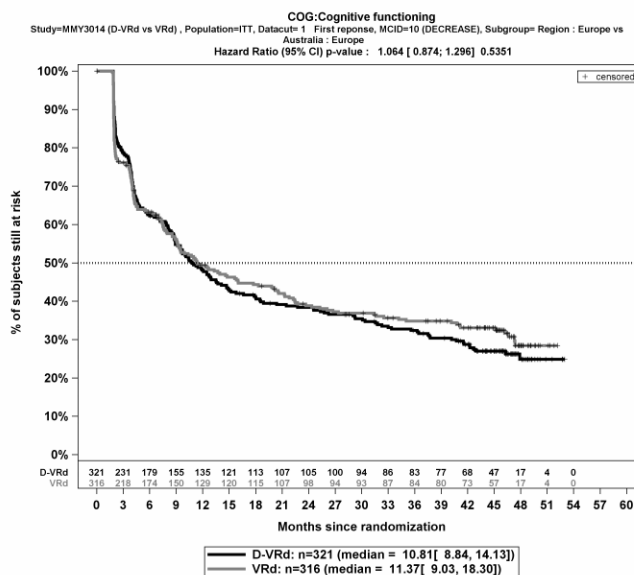
Abbildung 4-337: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

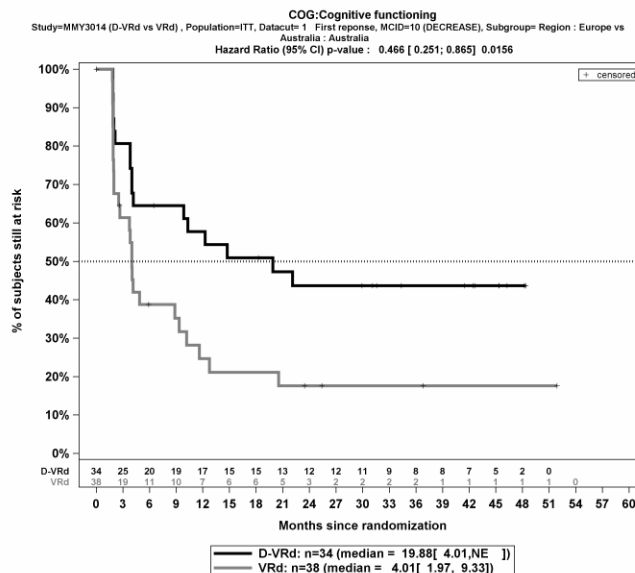
Abbildung 4-338: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

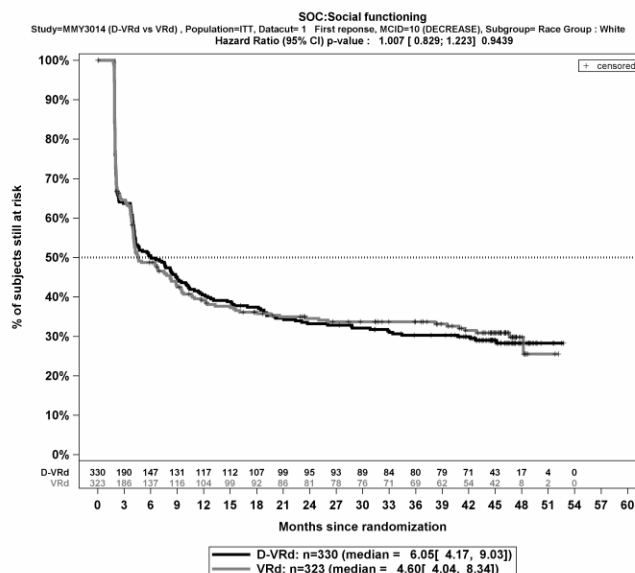
Abbildung 4-339: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

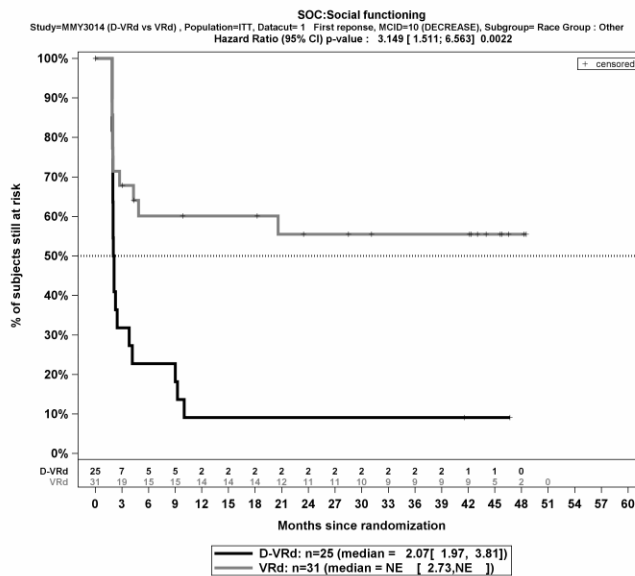
Abbildung 4-340: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, Subgruppe Region, Kategorie Australien, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-341: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, Subgruppe Abstammung, Kategorie weiß, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-342: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 PunkteTabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	160/355 (45,1%)	NA [18,56; NA]	154/354 (43,5%)	40,25 [21,19; NA]	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6793	1,04 [0,88; 1,22] p=0,6786	1,50% [-5,80%; 8,90%] p=0,6785	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9484
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0329								
weiß	146/330 (44,2%)	NA [20,86; NA]	144/323 (44,6%)	32,95 [18,30; NA]	0,99 [0,72; 1,34] p=0,9305	0,99 [0,84; 1,18] p=0,9304	-0,30% [-8,00%; 7,30%] p=0,9304	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4760
andere	14/25 (56,0%)	4,27 [3,38; NA]	10/31 (32,3%)	NA [16,69; NA]	2,67 [0,90; 7,96] p=0,0769	1,74 [0,94; 3,22] p=0,0798	23,70% [-1,70%; 49,20%] p=0,0678	2,24 [0,99; 5,07] p=0,0519
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	193/355 (54,4%)	14,23 [10,61; 21,03]	177/354 (50,0%)	14,36 [9,27; 31,15]	1,19 [0,89; 1,60] p=0,2429	1,09 [0,94; 1,25] p=0,2446	4,40% [-3,00%; 11,70%] p=0,2440	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7940
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0116								
<65 Jahre	139/261 (53,3%)	17,84 [12,48; 37,75]	138/267 (51,7%)	11,24 [8,21; 20,89]	1,06 [0,76; 1,50] p=0,7180	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7177	1,60% [-6,90%; 10,10%] p=0,7177	0,85 [0,68; 1,08] p=0,1934

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 Jahre	54/94 (57,4%)	9,00 [6,50; 12,68]	39/87 (44,8%)	27,86 [7,82; NA]	1,66 [0,92; 2,99] p=0,0906	1,28 [0,96; 1,71] p=0,0947	12,60% [-1,80%; 27,10%] p=0,0872	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0377

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: 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. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

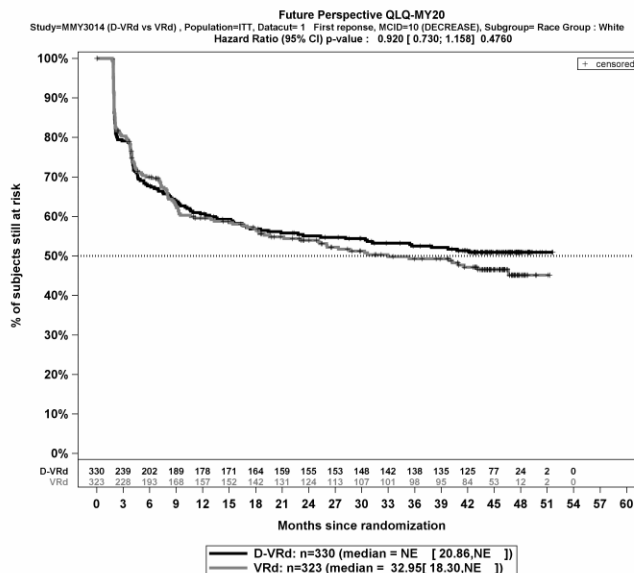
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0329. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,73; 1,16]; p=0,4760). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,24 [0,99; 5,07]; p=0,0519). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0116. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,68; 1,08]; p=0,1934). In der Kategorie *≥ 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,55 [1,02; 2,35]; p=0,0377). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

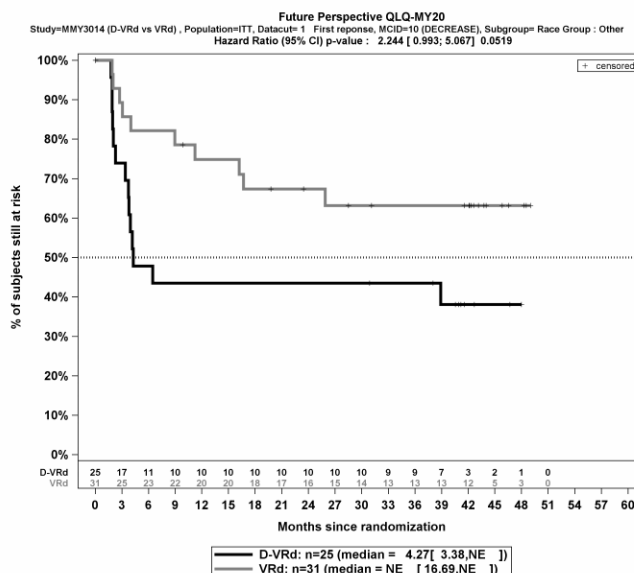
Die Abbildung 4-343 bis Abbildung 4-346 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

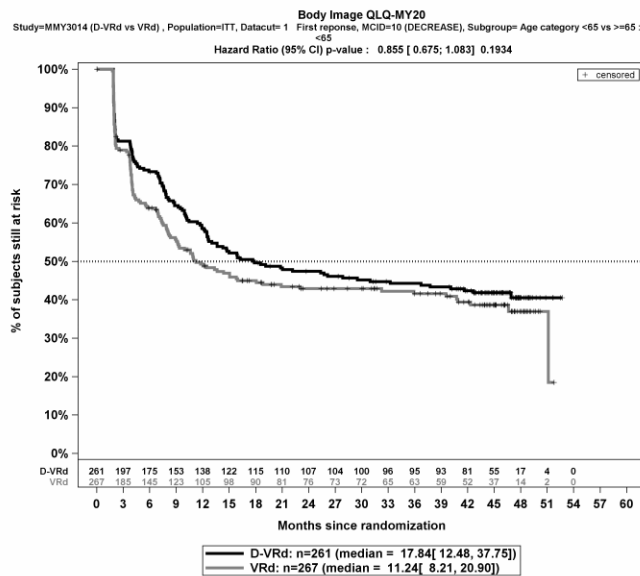
Abbildung 4-343: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

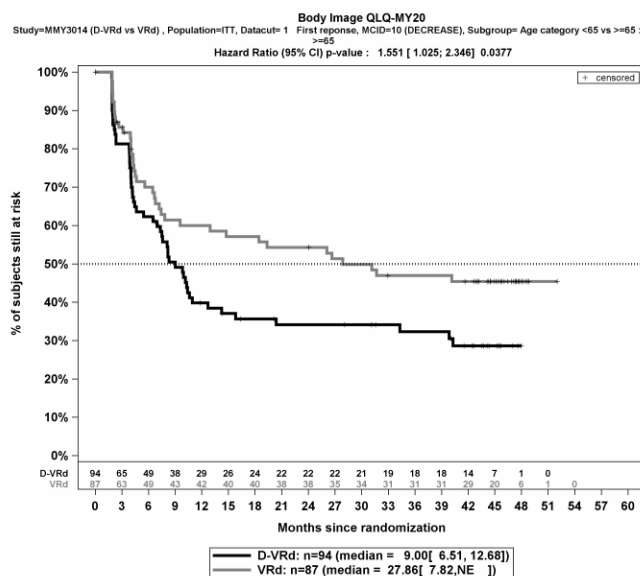
Abbildung 4-344: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-345: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, Subgruppe Alter, Kategorie <65 Jahre, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-346: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Gesamtsequenz, Subgruppe Alter, Kategorie ≥65 Jahre, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Teilsequenz**EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID \geq 10 Punkte**Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID \geq 10 Punkte – Teilsequenz*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	144/355 (40,6%)	13,24 [10,32; NA]	142/354 (40,1%)	12,19 [10,71; NA]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9035	1,01 [0,85; 1,21] p=0,9037	0,40% [-6,70%; 7,50%] p=0,9037	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8213
Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0079								
weiß	130/330 (39,4%)	13,24 [11,53; NA]	134/323 (41,5%)	12,19 [10,61; NA]	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5863	0,95 [0,79; 1,14] p=0,5860	-2,10% [-9,60%; 5,40%] p=0,5859	0,95 [0,75; 1,21] p=0,7021
andere	14/25 (56,0%)	4,86 [1,97; NA]	8/31 (25,8%)	10,94 [10,02; NA]	3,66 [1,19; 11,30] p=0,0227	2,17 [1,09; 4,33] p=0,0279	30,20% [5,40%; 55,00%] p=0,0171	3,12 [1,30; 7,46] p=0,0107
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte								
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	165/355 (46,5%)	9,96 [7,56; NA]	165/354 (46,6%)	10,71 [7,49; 13,31]	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9688	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9688	-0,10% [-7,40%; 7,10%] p=0,9688	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8356
Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0253								
weiß	151/330 (45,8%)	10,02 [7,66; NA]	154/323 (47,7%)	10,19 [7,16; NA]	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6231	0,96 [0,81; 1,13] p=0,6229	-1,90% [-9,60%; 5,70%] p=0,6228	0,96 [0,76; 1,20] p=0,6937

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	14/25 (56,0%)	2,19 [1,94; NA]	11/31 (35,5%)	12,75 [4,60; 12,75]	2,31 [0,79; 6,81] p=0,1281	1,58 [0,88; 2,84] p=0,1284	20,50% [-5,20%; 46,30%] p=0,1182	2,49 [1,10; 5,66] p=0,0291
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	144/355 (40,6%)	12,55 [10,22; NA]	126/354 (35,6%)	NA [12,19; NA]	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1709	1,14 [0,94; 1,37] p=0,1705	5,00% [-2,10%; 12,00%] p=0,1691	1,18 [0,93; 1,50] p=0,1775
Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0129								
weiß	130/330 (39,4%)	12,55 [10,68; NA]	119/323 (36,8%)	NA [11,14; NA]	1,11 [0,81; 1,53] p=0,5024	1,07 [0,88; 1,30] p=0,5024	2,60% [-4,90%; 10,00%] p=0,5019	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5957
andere	14/25 (56,0%)	6,18 [1,97; NA]	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,38; 13,84] p=0,0109	2,48 [1,19; 5,19] p=0,0159	33,40% [9,00%; 57,80%] p=0,0073	3,39 [1,36; 8,45] p=0,0088
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	166/355 (46,8%)	10,41 [9,49; 12,45]	164/354 (46,3%)	10,97 [9,13; 11,60]	1,02 [0,76; 1,37] p=0,9017	1,01 [0,86; 1,18] p=0,9014	0,50% [-6,80%; 7,80%] p=0,9014	0,95 [0,77; 1,19] p=0,6653
Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0172								
Europa	153/321 (47,7%)	10,41 [8,90; 12,45]	140/316 (44,3%)	11,24 [9,33; NA]	1,15 [0,84; 1,56] p=0,3953	1,08 [0,91; 1,27] p=0,3954	3,40% [-4,40%; 11,10%] p=0,3947	1,06 [0,84; 1,34] p=0,6039

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
Australien	13/34 (38,2%)	NA [4,17; NA]	24/38 (63,2%)	4,04 [2,53; 10,19]	0,36 [0,14; 0,94] p=0,0359	0,60 [0,37; 0,99] p=0,0453	-24,90% [-47,30%; -2,50%] p=0,0292	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0257
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	199/355 (56,1%)	5,78 [4,17; 8,84]	188/354 (53,1%)	7,62 [4,24; 10,61]	1,13 [0,84; 1,53] p=0,4246	1,05 [0,93; 1,20] p=0,4246	2,90% [-4,30%; 10,10%] p=0,4240	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3442
Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0014								
weiß	179/330 (54,2%)	7,52 [4,27; 9,96]	177/323 (54,8%)	6,74 [4,14; 9,49]	0,98 [0,72; 1,33] p=0,8866	0,99 [0,86; 1,14] p=0,8865	-0,60% [-8,20%; 7,10%] p=0,8865	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9215
andere	20/25 (80,0%)	2,07 [1,97; 3,81]	11/31 (35,5%)	NA [2,73; NA]	7,27 [2,14; 24,77] p=0,0010	2,25 [1,35; 3,77] p=0,0019	44,50% [21,50%; 67,50%] p=0,0001	3,46 [1,63; 7,34] p=0,0012
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: 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. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an. Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0079. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,75; 1,21]; p=0,7021). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,12 [1,30; 7,46]; p=0,0107). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

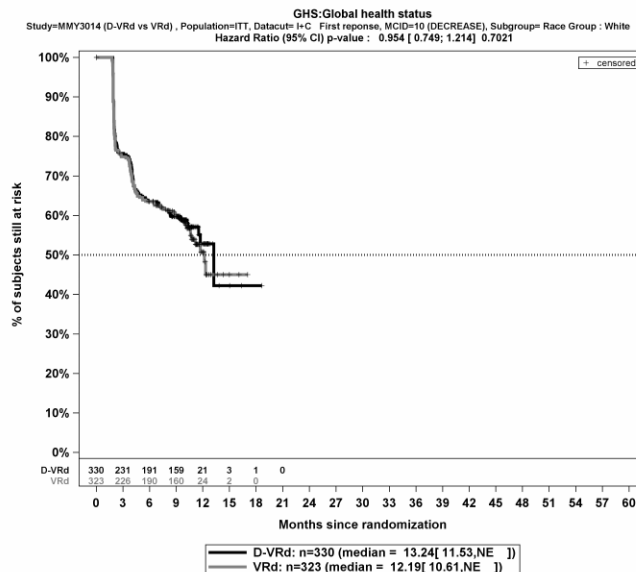
Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0253. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,76; 1,20]; p=0,6937). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,49 [1,10; 5,66]; p=0,0291). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0129. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,83; 1,37]; p=0,5957). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,39 [1,36; 8,45]; p=0,0088). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* 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 Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,84; 1,34]; p=0,6039). In der Kategorie *Australien* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,23; 0,91]; p=0,0257). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0014. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,82; 1,24]; p=0,9215). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,46 [1,63; 7,34]; p=0,0012). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

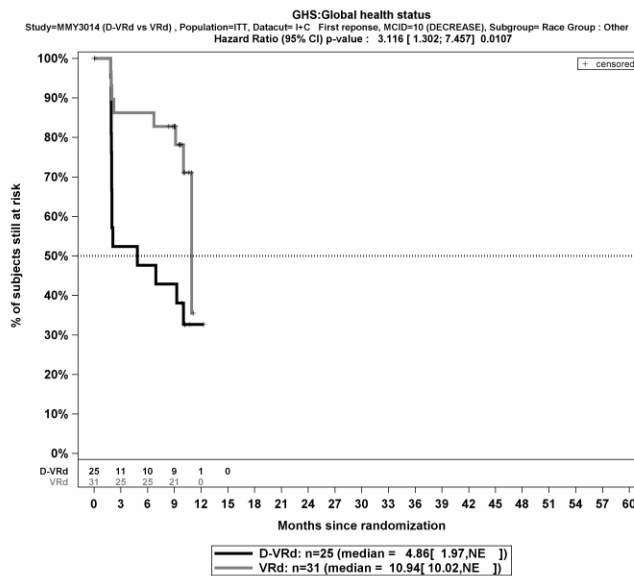
Die Abbildung 4-347 bis Abbildung 4-356 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

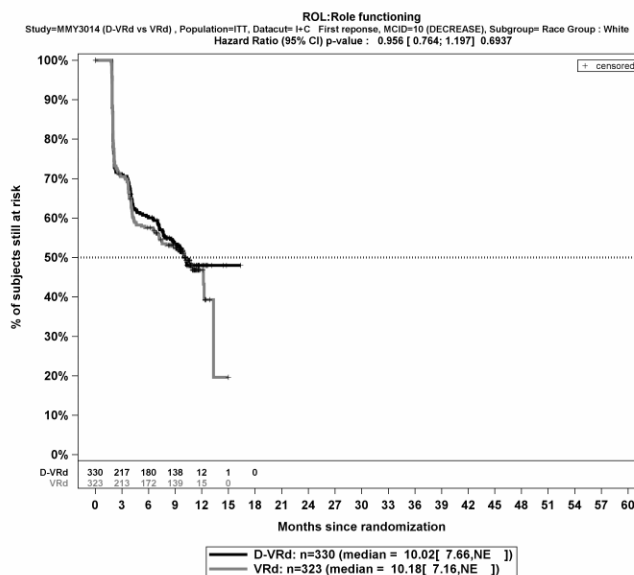
Abbildung 4-347: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

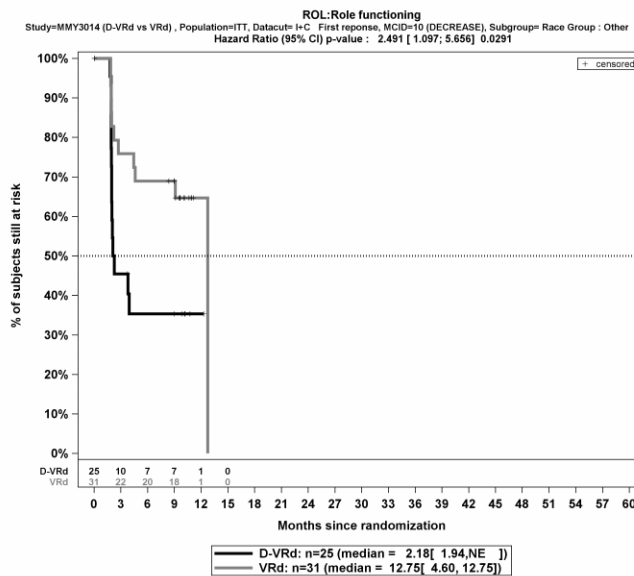
Abbildung 4-348: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

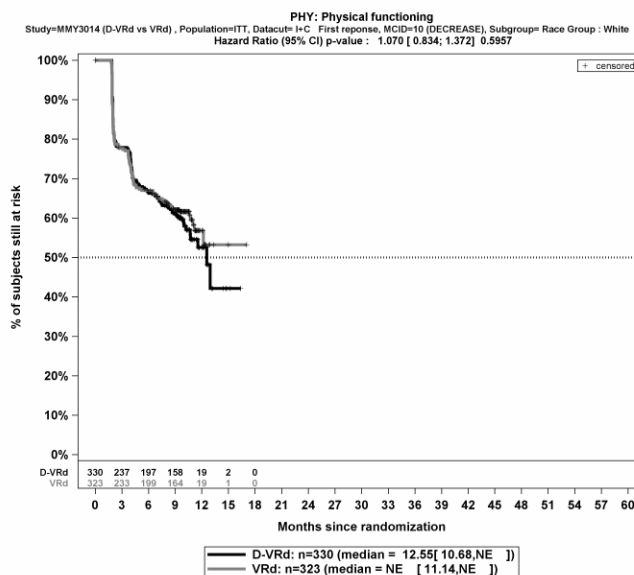
Abbildung 4-349: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

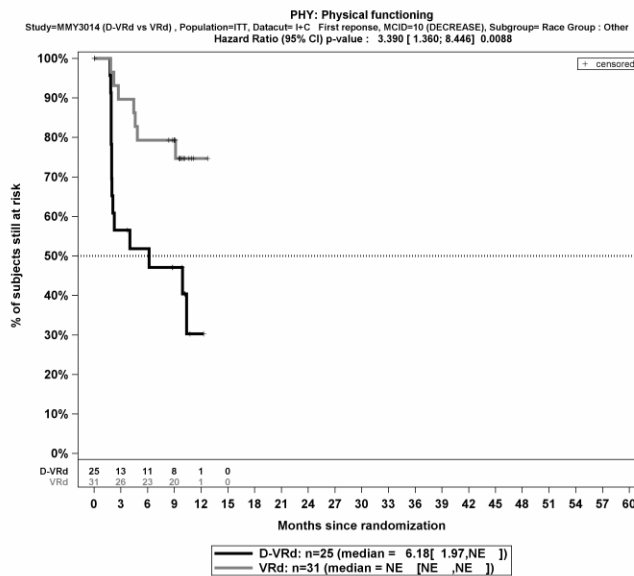
Abbildung 4-350: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

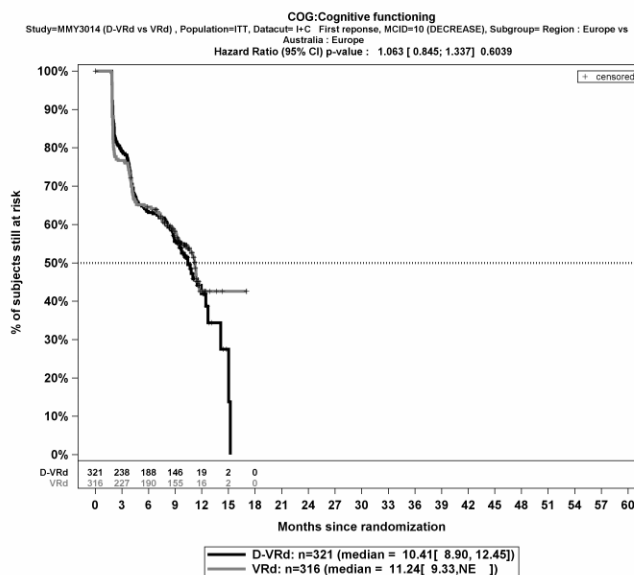
Abbildung 4-351: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

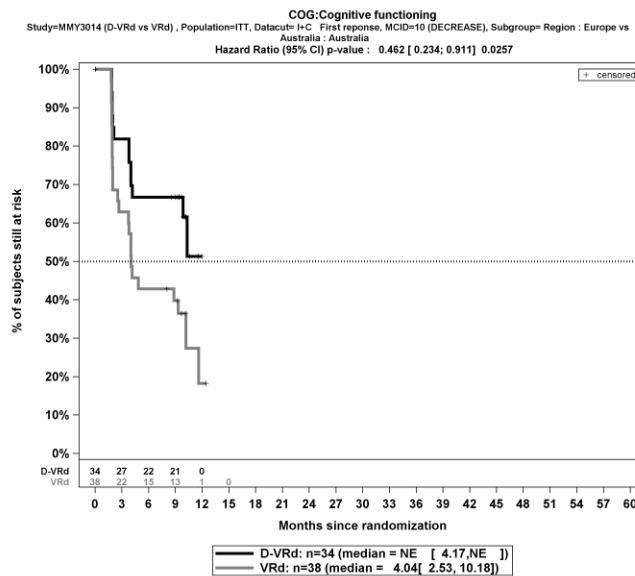
Abbildung 4-352: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

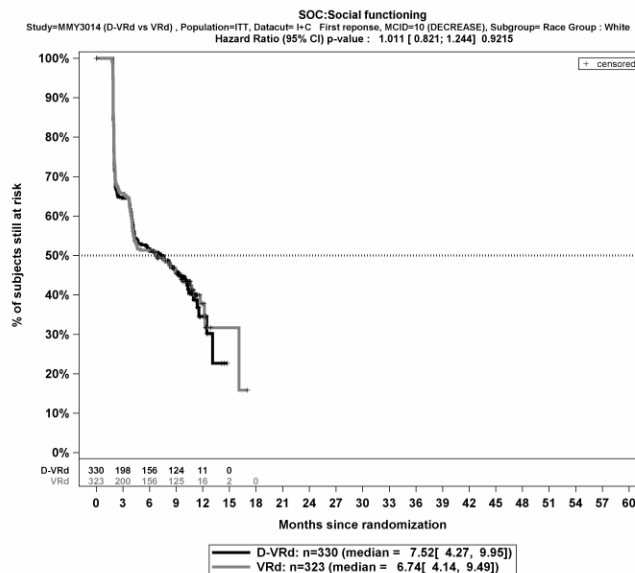
Abbildung 4-353: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

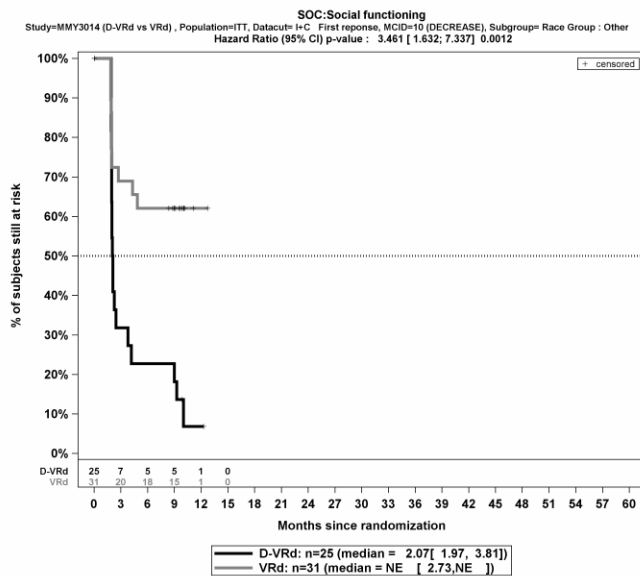
Abbildung 4-354: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Kognitive Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Australien*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-355: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014(65).

Abbildung 4-356: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Soziale Funktion – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 PunkteTabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Zukunftsperspektive – Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	132/355 (37,2%)	NA [11,73; NA]	118/354 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2860	1,11 [0,91; 1,36] p=0,2866	3,80% [-3,20%; 10,90%] p=0,2853	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3480
Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0258								
weiß	120/330 (36,4%)	NA [11,73; NA]	112/323 (34,7%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,78; 1,48] p=0,6524	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6523	1,70% [-5,70%; 9,00%] p=0,6520	1,05 [0,81; 1,36] p=0,7187
Other	12/25 (48,0%)	4,27 [3,38; NA]	6/31 (19,4%)	11,24 [NA; NA]	3,85 [1,17; 12,61] p=0,0237	2,48 [1,08; 5,67] p=0,0312	28,60% [4,60%; 52,70%] p=0,0194	3,16 [1,18; 8,46] p=0,0220
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte								
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	152/355 (42,8%)	11,70 [10,19; 12,45]	146/354 (41,2%)	10,97 [10,61; NA]	1,07 [0,79; 1,44] p=0,6699	1,04 [0,87; 1,23] p=0,6731	1,60% [-5,70%; 8,90%] p=0,6733	0,95 [0,75; 1,19] p=0,6433
Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0205								
<65 Jahre	104/261 (39,8%)	11,93 [11,40; 12,48]	117/267 (43,8%)	10,88 [9,20; NA]	0,85 [0,60; 1,20] p=0,3552	0,91 [0,74; 1,11] p=0,3555	-4,00% [-12,40%; 4,40%] p=0,3543	0,83 [0,64; 1,08] p=0,1641

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 Jahre	48/94 (51,1%)	9,82 [7,33; 10,61]	29/87 (33,3%)	NA [9,56; NA]	2,09 [1,14; 3,81] p=0,0162	1,53 [1,07; 2,19] p=0,0192	17,70% [3,60%; 31,90%] p=0,0141	1,60 [1,01; 2,54] p=0,0461

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Verschlechterung: 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 ISS. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

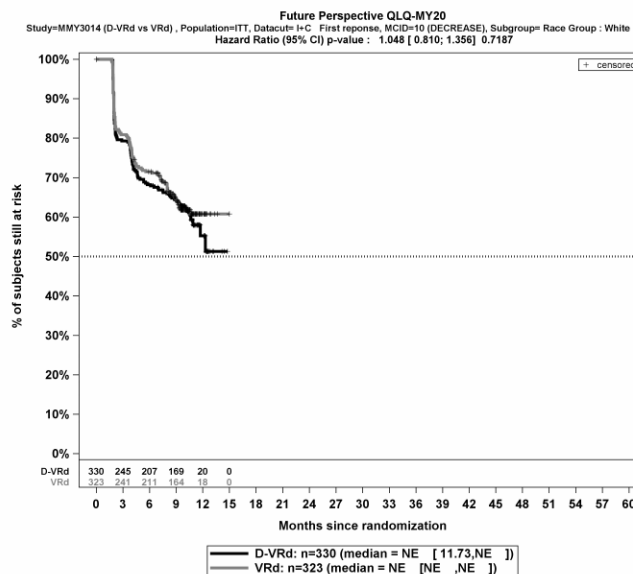
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0258. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,81; 1,36]; p=0,7187). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,16 [1,18; 8,46]; p=0,0220). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0205. In der Kategorie *<65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,64; 1,08]; p=0,1641). In der Kategorie *≥ 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,60 [1,01; 2,54]; p=0,0461). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

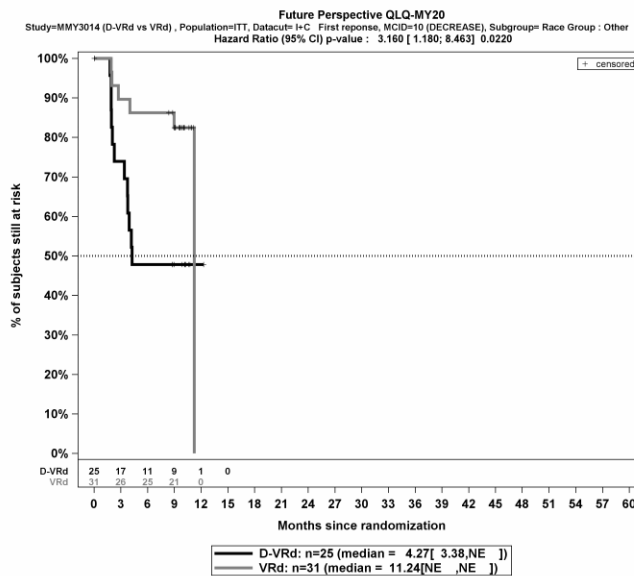
Die Abbildung 4-357 bis Abbildung 4-360 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz* für die ITT-Population der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

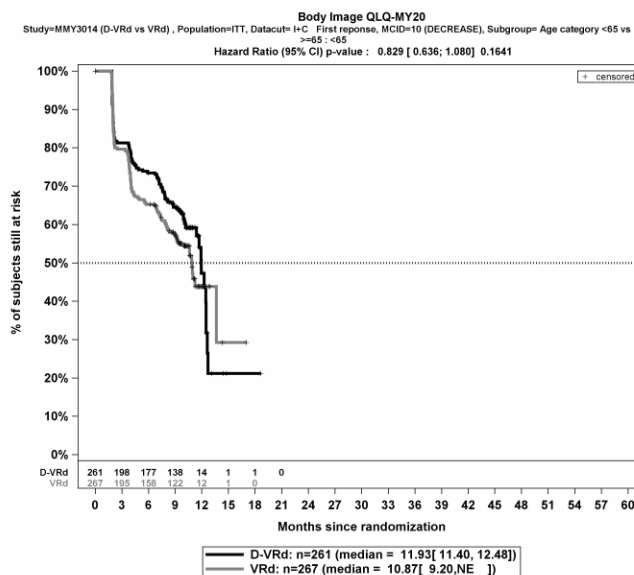
Abbildung 4-357: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

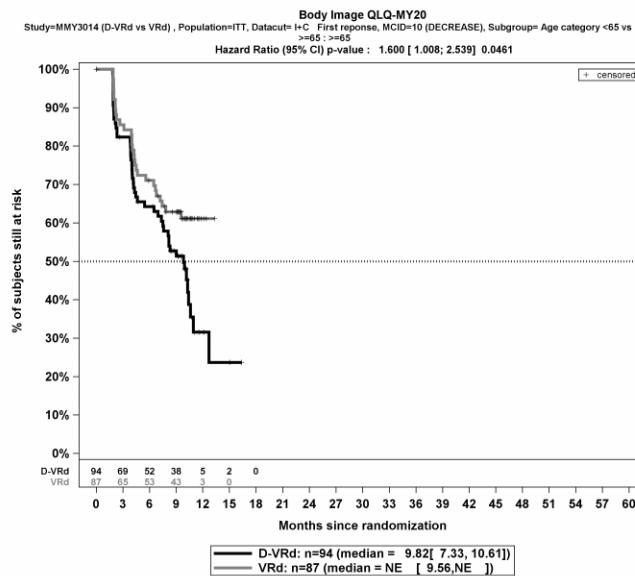
Abbildung 4-358: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zukunftsperspektive – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-359: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-360: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Körperbild – Verschlechterung – MCID ≥10 Punkte – Teilsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥65 Jahre*, ITT-Population, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse**Gesamtsequenz****UE – Gesamtraten**Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE – Gesamtraten – Gesamtsequenz*.

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 Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	349/351 (99,4%)	0,26 [0,23; 0,26]	344/347 (99,1%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,51 [0,25; 9,12] p=0,6522	1,00 [0,99; 1,02] p=0,6507	0,30% [-1,00%; 1,50%] p=0,6512	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0602
Gesamt UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0216								
männlich	207/209 (99,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	201/202 (99,5%)	0,26 [0,26; 0,33]	0,52 [0,05; 5,72] p=0,5828	0,99 [0,98; 1,01] p=0,5804	-0,50% [-2,10%; 1,20%] p=0,5802	1,34 [1,10; 1,63] p=0,0038
weiblich	142/142 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,30]	143/145 (98,6%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,1573	1,40% [-0,50%; 3,30%] p=0,1544	0,90 [0,71; 1,14] p=0,3851
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	323/351 (92,0%)	1,02 [0,72; 1,51]	298/347 (85,9%)	4,67 [3,25; 5,42]	1,90 [1,16; 3,11] p=0,0096	1,07 [1,02; 1,13] p=0,0099	6,10% [1,50%; 10,80%] p=0,0092	1,36 [1,16; 1,59] p=0,0002

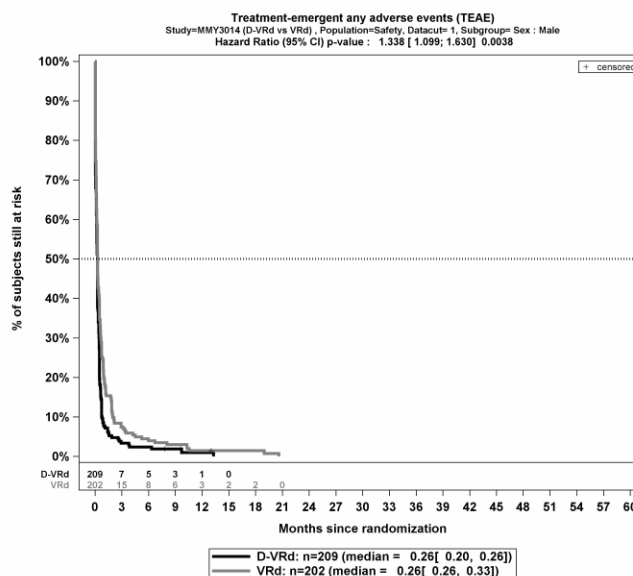
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0058								
<60 ml/min	29/31 (93,5%)	1,38 [0,49; 4,17]	26/27 (96,3%)	0,76 [0,43; 1,87]	0,56 [0,05; 6,51] p=0,6403	0,97 [0,86; 1,09] p=0,6318	-2,70% [-14,00%; 8,50%] p=0,6307	0,73 [0,43; 1,25] p=0,2546
60 bis <90 ml/min	140/146 (95,9%)	0,72 [0,72; 0,95]	115/139 (82,7%)	5,03 [2,53; 8,44]	4,87 [1,93; 12,32] p=0,0003	1,16 [1,07; 1,26] p=0,0005	13,20% [6,10%; 20,20%] p=0,0003	1,71 [1,33; 2,20] p<0,0001
≥90 ml/min	154/174 (88,5%)	1,77 [0,99; 2,79]	157/181 (86,7%)	5,13 [3,48; 5,82]	1,18 [0,63; 2,22] p=0,6143	1,02 [0,94; 1,10] p=0,6135	1,80% [-5,10%; 8,60%] p=0,6133	1,24 [0,99; 1,55] p=0,0569
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; NA: Nicht verfügbar; ITT: Intention To Treat.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0216. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [1,10; 1,63]; p=0,0038). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,71; 1,14]; p=0,3851). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0058. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,43; 1,25]; p=0,2546). In der Kategorie *60 bis <90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,71 [1,33; 2,20]; p<0,0001). In der Kategorie *≥ 90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,99; 1,55]; p=0,0569). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

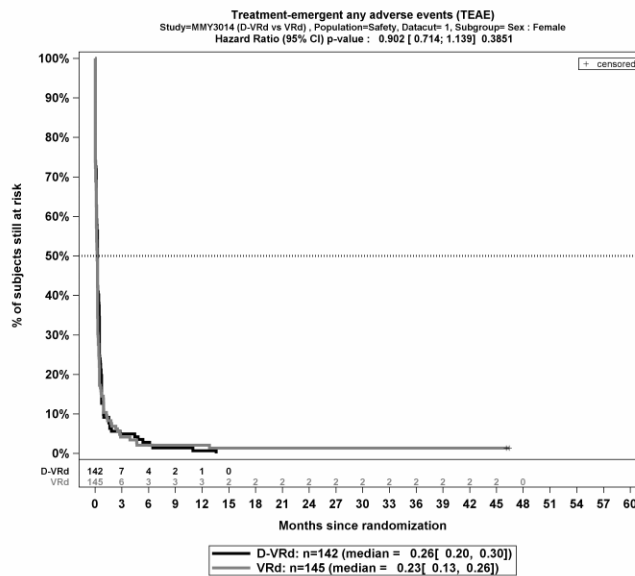
Die Abbildung 4-361 bis Abbildung 4-365 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

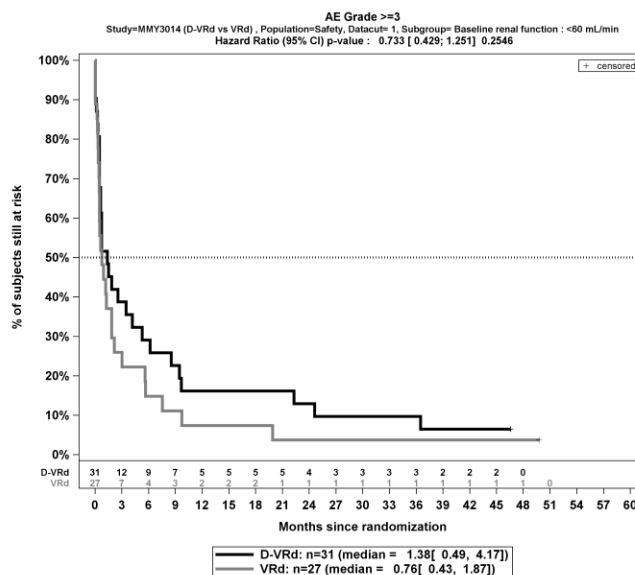
Abbildung 4-361: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

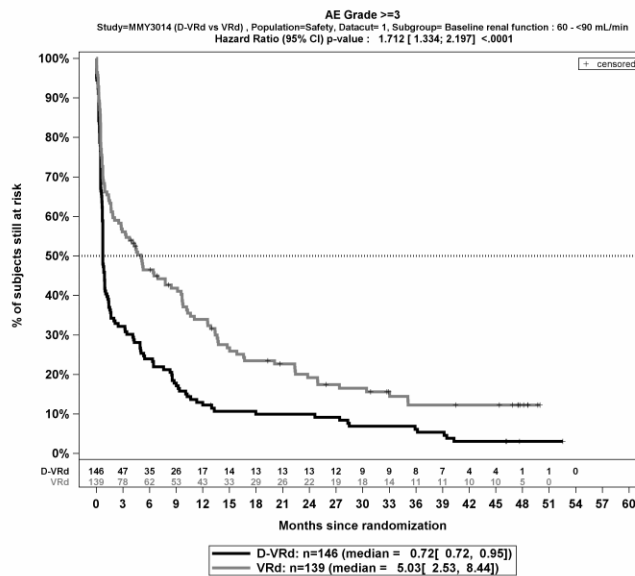
Abbildung 4-362: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

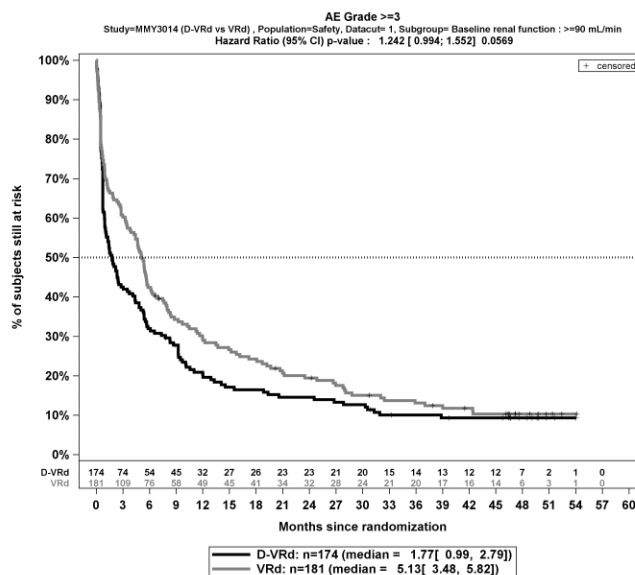
Abbildung 4-363: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Nierenfunktion*, Kategorie *<60 ml/min*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-364: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz, Subgruppe Nierenfunktion, Kategorie 60 bis <90 ml/min, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-365: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz, Subgruppe Nierenfunktion, Kategorie ≥ 90 ml/min, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre ErkrankungenTabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*

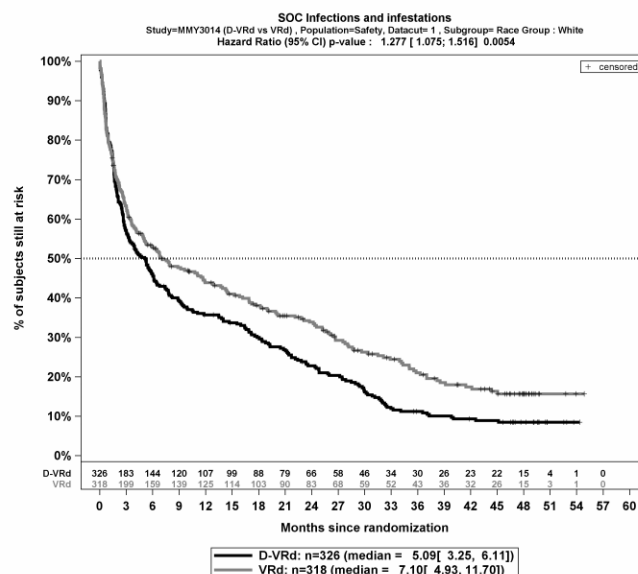
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1 Datenschnitt (01.08.2023)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	305/351 (86,9%)	5,29 [3,48; 6,77]	266/347 (76,7%)	6,77 [4,86; 11,04]	2,02 [1,36; 3,00] p=0,0005	1,13 [1,06; 1,22] p=0,0005	10,30% [4,60%; 16,00%] p=0,0004	1,22 [1,04; 1,44] p=0,0173
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0364								
weiß	284/326 (87,1%)	5,09 [3,25; 6,11]	241/318 (75,8%)	7,10 [4,93; 11,70]	2,16 [1,43; 3,27] p=0,0002	1,15 [1,07; 1,24] p=0,0003	11,30% [5,40%; 17,30%] p=0,0002	1,28 [1,07; 1,52] p=0,0054
andere	21/25 (84,0%)	21,95 [4,37; 25,86]	25/29 (86,2%)	5,65 [2,14; 8,57]	0,84 [0,19; 3,77] p=0,8216	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8210	-2,20% [-21,30%; 16,90%] p=0,8206	0,59 [0,33; 1,08] p=0,0872

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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0364. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [1,07; 1,52]; p=0,0054). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,33; 1,08]; p=0,0872). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

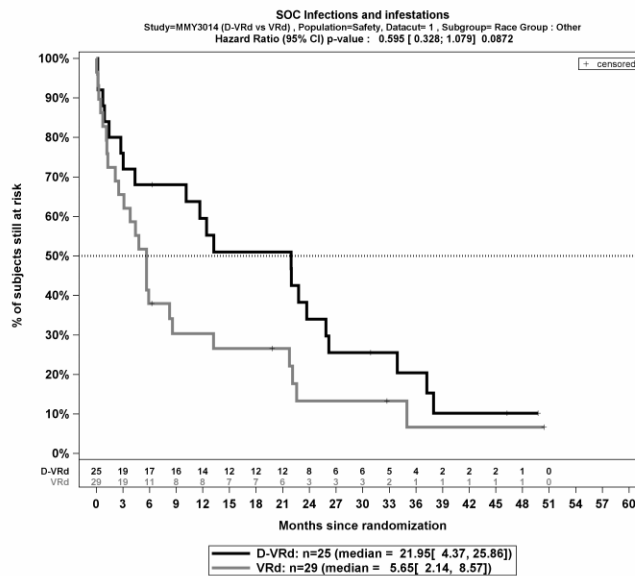
Die Abbildung 4-366 und Abbildung 4-367 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-366: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-367: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Gesamt UE –SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis

Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz*

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 Datenschnitt (01.08.2023)								
Bronchitis (Gesamt UE)								
Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	68/351 (19,4%)	NA [NA; NA]	39/347 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,24; 2,90] p=0,0028	1,73 [1,20; 2,49] p=0,0034	8,20% [2,80%; 13,50%] p=0,0026	1,54 [1,04; 2,29] p=0,0309
Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0403								
weiß	66/326 (20,2%)	NA [NA; NA]	33/318 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,40; 3,44] p=0,0005	1,95 [1,32; 2,88] p=0,0007	9,90% [4,40%; 15,40%] p=0,0004	1,78 [1,17; 2,71] p=0,0069
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [42,65; NA]	0,33 [0,06; 1,83] p=0,1947	0,39 [0,09; 1,75] p=0,2169	-12,70% [-30,90%; 5,50%] p=0,1712	0,31 [0,06; 1,53] p=0,1510

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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.

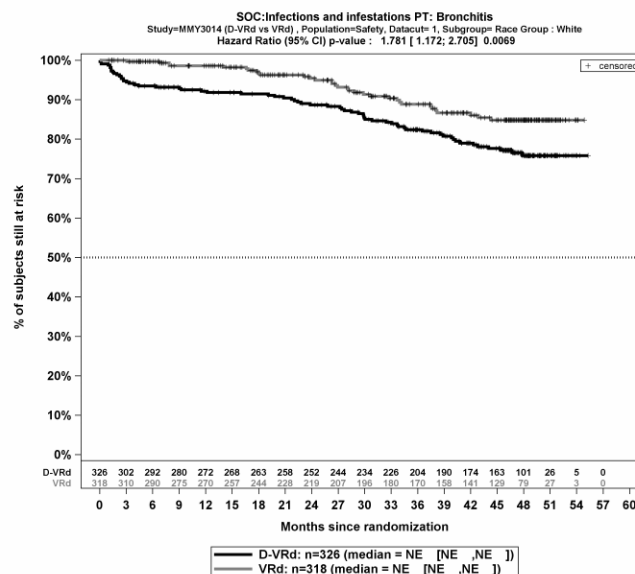
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0403. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,78 [1,17; 2,71]; p=0,0069). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,06; 1,53]; p=0,1510). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

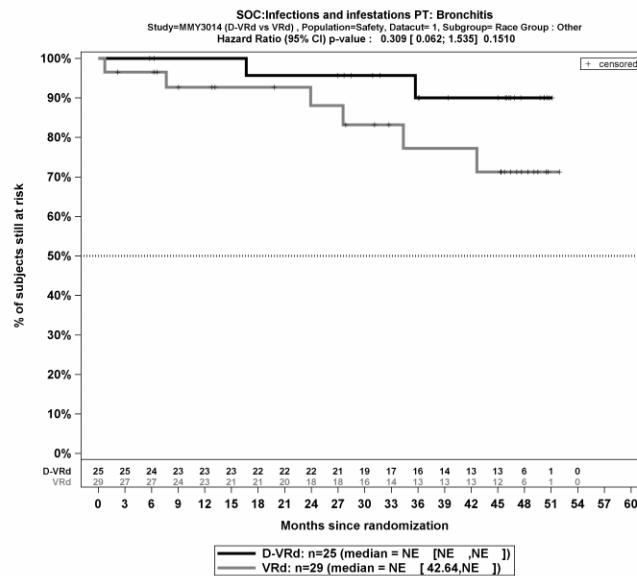
Die Abbildung 4-368 und Abbildung 4-369 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-368: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-369: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung, Kategorie andere*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit

Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz*

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
I Datenschnitt (01.08.2023)								
Schlaflosigkeit (Gesamt UE)								
Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	95/351 (27,1%)	NA [NA; NA]	61/347 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,21; 2,51] p=0,0028	1,53 [1,16; 2,04] p=0,0032	9,40% [3,30%; 15,50%] p=0,0025	1,60 [1,16; 2,20] p=0,0043
Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0131								
männlich	66/209 (31,6%)	NA [NA; NA]	31/202 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,57; 4,12] p=0,0001	2,06 [1,41; 3,01] p=0,0002	16,20% [8,20%; 24,30%] p<0,0001	2,26 [1,47; 3,46] p=0,0002
weiblich	29/142 (20,4%)	NA [NA; NA]	30/145 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,56; 1,74] p=0,9554	0,99 [0,63; 1,56] p=0,9554	-0,30% [-9,60%; 9,10%] p=0,9553	0,96 [0,58; 1,61] p=0,8889

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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.

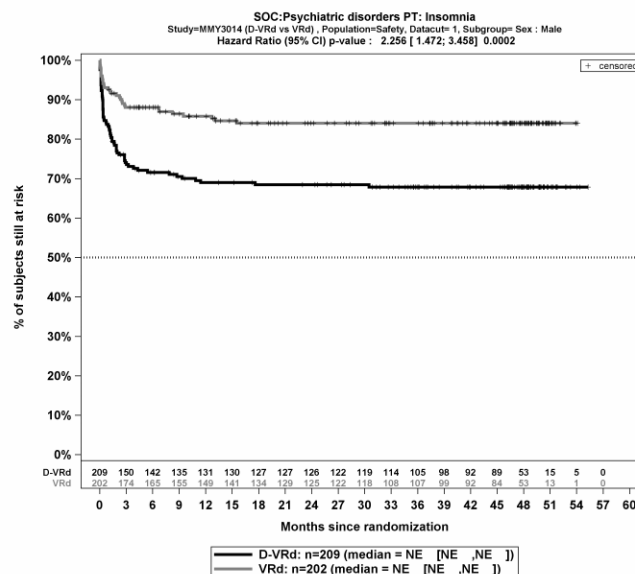
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0131. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,26 [1,47; 3,46]; p=0,0002). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,58; 1,61]; p=0,8889). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

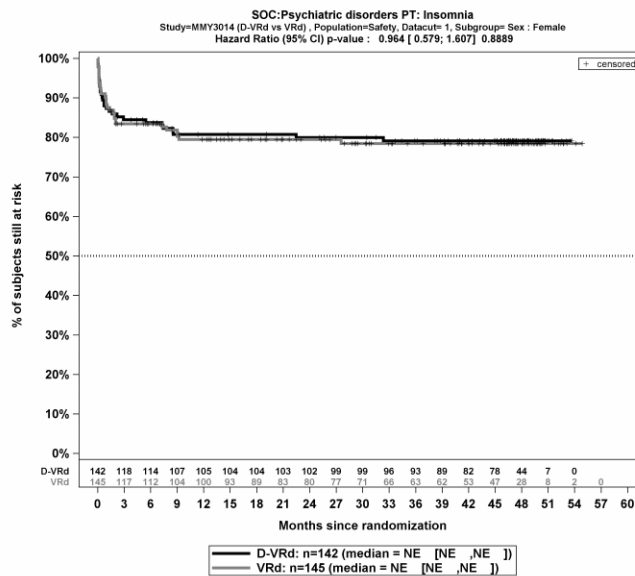
Die Abbildung 4-370 und Abbildung 4-371 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-370: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-371: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Geschlecht weiblich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ BlutungenTabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*

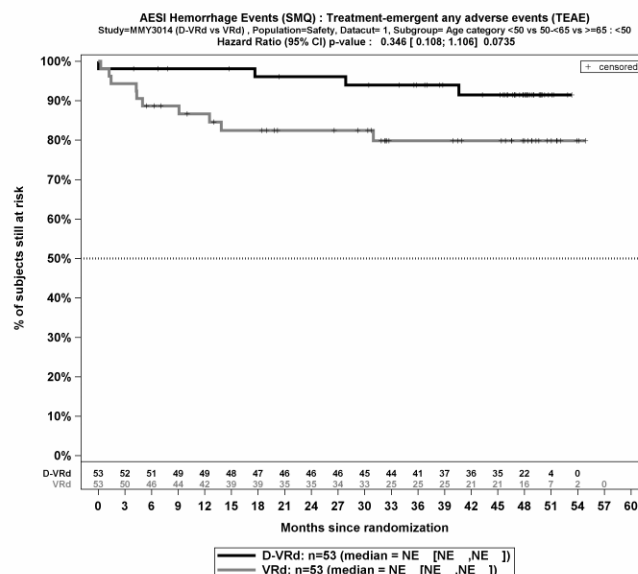
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1 Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen								
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/351 (13,7%)	NA [NA; NA]	40/347 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,90] p=0,3973	1,19 [0,80; 1,75] p=0,3966	2,10% [-2,80%; 7,10%] p=0,3956	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7580
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0273								
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,10; 1,20] p=0,0867	0,40 [0,13; 1,20] p=0,1011	-11,30% [-24,00%; 1,40%] p=0,0808	0,35 [0,11; 1,11] p=0,0735
50 bis <65 Jahre	23/205 (11,2%)	NA [NA; NA]	21/207 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,60; 2,09] p=0,7243	1,11 [0,63; 1,93] p=0,7242	1,10% [-4,90%; 7,00%] p=0,7240	0,98 [0,54; 1,77] p=0,9471
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [50,50; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,09; 5,88] p=0,0282	2,18 [1,06; 4,50] p=0,0346	12,20% [1,60%; 22,90%] p=0,0242	2,26 [1,03; 4,93] p=0,0412

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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; SMQ: Standardised MedDRA Queries. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0273. In der Kategorie *<50 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,11; 1,11]; p=0,0735). In der Kategorie *50 bis <65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,54; 1,77]; p=0,9471). In der Kategorie *≥65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,26 [1,03; 4,93]; p=0,0412). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

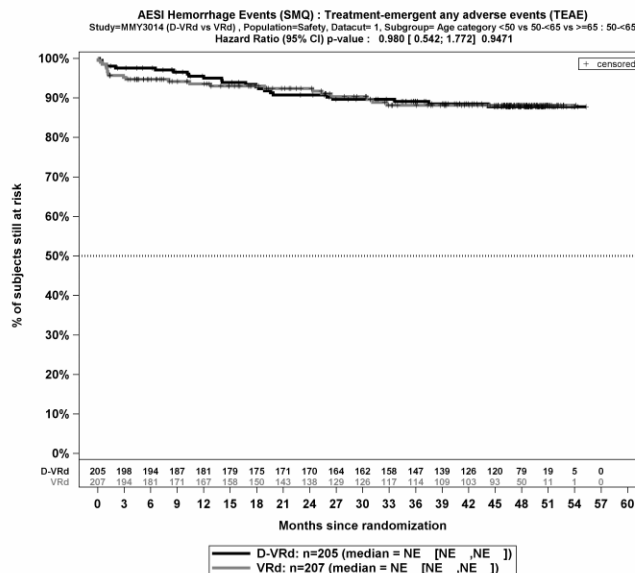
Die Abbildung 4-372, Abbildung 4-373 und Abbildung 4-374 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014(64).

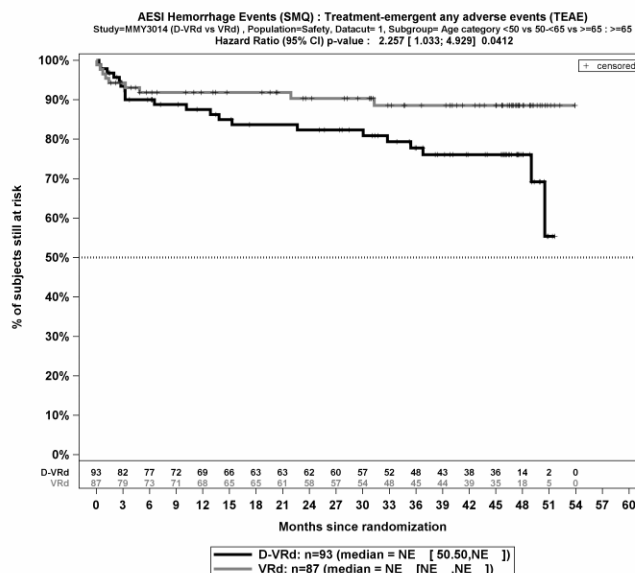
Abbildung 4-372: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *<50 Jahre*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-373: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *50 bis <65 Jahre*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-374: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SMQ Blutungen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *≥65 Jahre*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre ErkrankungenTabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*

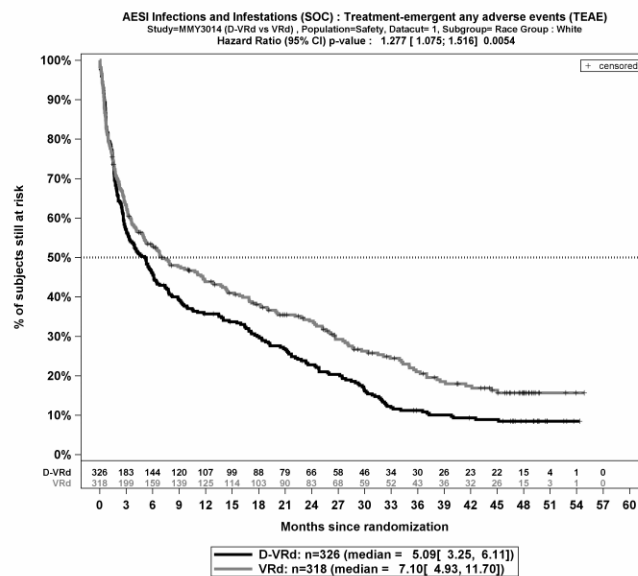
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1 Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	305/351 (86,9%)	5,29 [3,48; 6,77]	266/347 (76,7%)	6,77 [4,86; 11,04]	2,02 [1,36; 3,00] p=0,0005	1,13 [1,06; 1,22] p=0,0005	10,30% [4,60%; 16,00%] p=0,0004	1,22 [1,04; 1,44] p=0,0173
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0364								
weiß	284/326 (87,1%)	5,09 [3,25; 6,11]	241/318 (75,8%)	7,10 [4,93; 11,70]	2,16 [1,43; 3,27] p=0,0002	1,15 [1,07; 1,24] p=0,0003	11,30% [5,40%; 17,30%] p=0,0002	1,28 [1,07; 1,52] p=0,0054
andere	21/25 (84,0%)	21,95 [4,37; 25,86]	25/29 (86,2%)	5,65 [2,14; 8,57]	0,84 [0,19; 3,77] p=0,8216	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8210	-2,20% [-21,30%; 16,90%] p=0,8206	0,59 [0,33; 1,08] p=0,0872

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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0364. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [1,07; 1,52]; p=0,0054). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,59 [0,33; 1,08]; p=0,0872). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

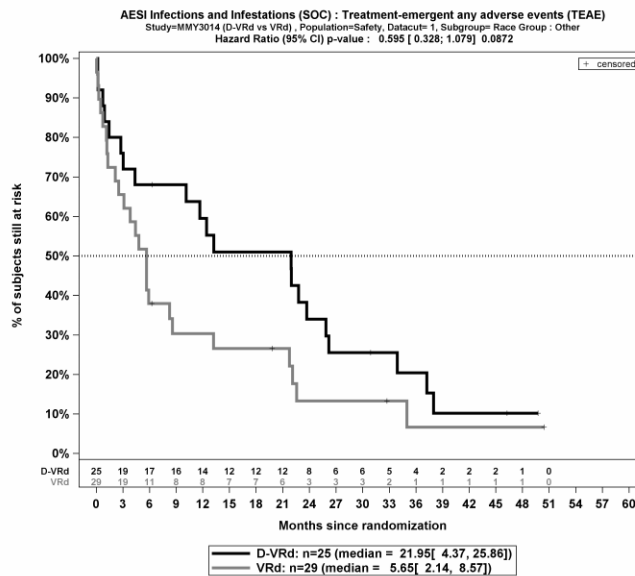
Die Abbildung 4-375 und Abbildung 4-376 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-375: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-376: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation VirusinfektionenTabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz*

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 Datenschnitt (01.08.2023)								
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	43/351 (12,3%)	NA [NA; NA]	26/347 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,03; 2,87] p=0,0359	1,63 [1,03; 2,60] p=0,0383	4,80% [0,30%; 9,20%] p=0,0349	1,43 [0,88; 2,32] p=0,1549
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0207								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,07; 2,36] p=0,3011	0,43 [0,09; 2,19] p=0,3137	-8,40% [-24,30%; 7,60%] p=0,3040	0,37 [0,07; 2,01] p=0,2472
60 bis <90 ml/min	22/146 (15,1%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,75 [1,75; 12,94] p=0,0010	4,19 [1,63; 10,75] p=0,0029	11,50% [4,90%; 18,00%] p=0,0006	3,73 [1,41; 9,84] p=0,0080
≥ 90 ml/min	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	17/181 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,59; 2,36] p=0,6342	1,16 [0,63; 2,16] p=0,6341	1,50% [-4,80%; 7,80%] p=0,6340	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8997
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0217								
Europa	39/317 (12,3%)	NA [NA; NA]	18/309 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,27; 4,06] p=0,0049	2,11 [1,24; 3,61] p=0,0063	6,50% [2,00%; 10,90%] p=0,0044	1,90 [1,08; 3,32] p=0,0247
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,14; 1,84] p=0,2945	0,56 [0,18; 1,69] p=0,3031	-9,30% [-26,20%; 7,60%] p=0,1686	0,43 [0,13; 1,44] p=0,1686

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
							7,60%] p=0,2811	

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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.

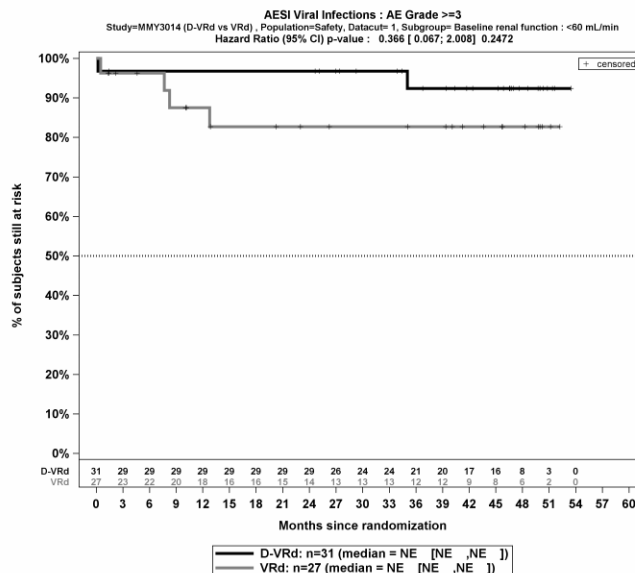
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); NA: Nicht zutreffend.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64)

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0207. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,37 [0,07; 2,01]; p=0,2472). In der Kategorie *60 bis <90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,73 [1,41; 9,84]; p=0,0080). In der Kategorie *≥ 90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,54; 2,01]; p=0,8997). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0217. In der Kategorie *Europa* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,90 [1,08; 3,32]; p=0,0247). In der Kategorie *Australien* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,13; 1,44]; p=0,1686). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

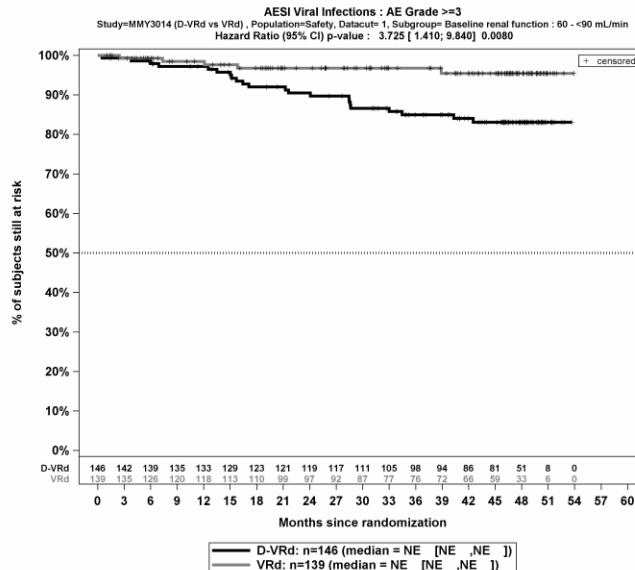
Die Abbildung 4-377 bis Abbildung 4-381 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

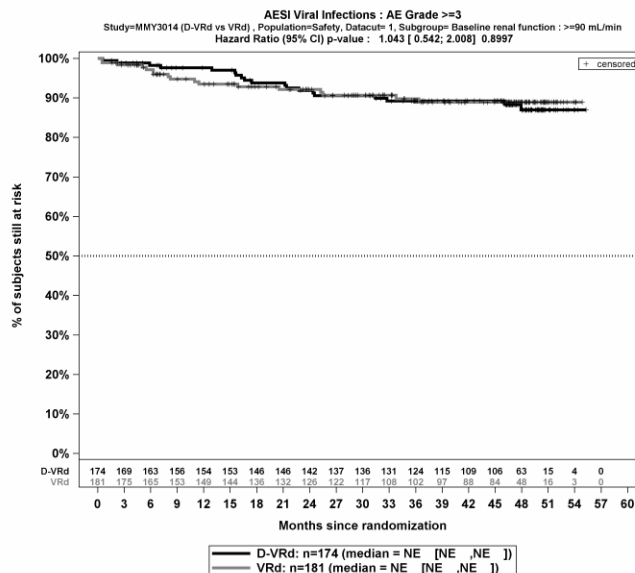
Abbildung 4-377: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Nierenfunktion*, Kategorie *<60 ml/min*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

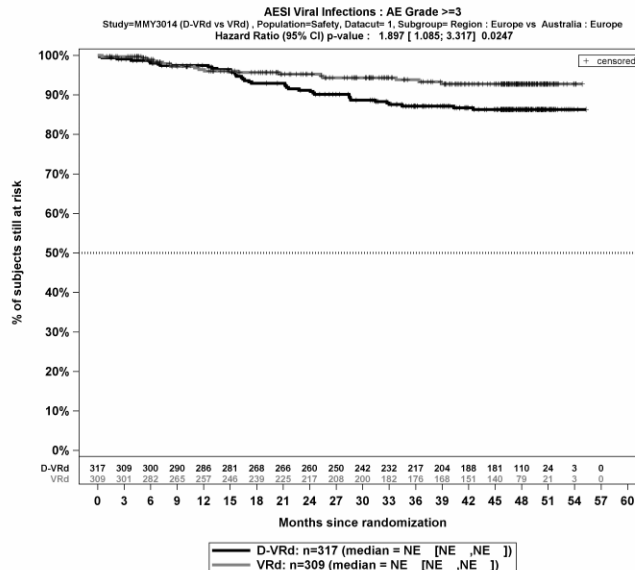
Abbildung 4-378: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Nierenfunktion*, Kategorie *60 bis <90 ml/min*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

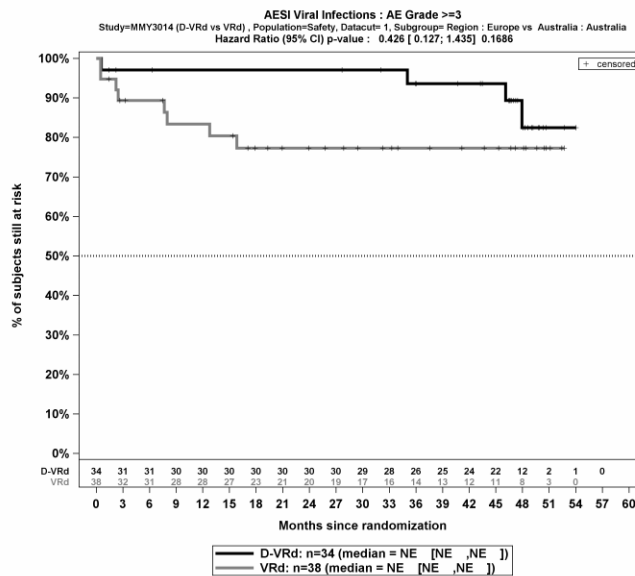
Abbildung 4-379: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Nierenfunktion*, Kategorie *≥90 ml/min*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64)

Abbildung 4-380: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Europa*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-381: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektionen – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Region*, Kategorie *Australien*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC

Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz*

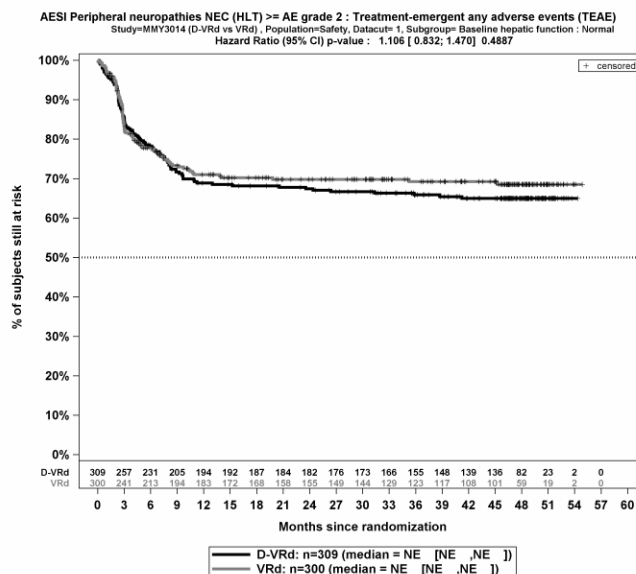
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1 Datenschnitt (01.08.2023)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	125/351 (35,6%)	NA [NA; NA]	100/347 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,99; 1,88] p=0,0570	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0572	6,80% [-0,20%; 13,70%] p=0,0554	1,22 [0,94; 1,59] p=0,1340
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0415								
normal	103/309 (33,3%)	NA [NA; NA]	88/300 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,85; 1,70] p=0,2879	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2885	4,00% [-3,40%; 11,40%] p=0,2868	1,11 [0,83; 1,47] p=0,4887
beeinträchtigt	22/42 (52,4%)	24,31 [4,11; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,31; 7,83] p=0,0097	2,05 [1,16; 3,62] p=0,0130	26,80% [7,30%; 46,40%] p=0,0072	2,42 [1,20; 4,89] p=0,0139

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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (Not Elsewhere Classified); NA: Nicht zutreffend.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Leberfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0415. In der Kategorie *normal* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,83; 1,47]; p=0,4887). In der Kategorie *beeinträchtigt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,42 [1,20; 4,89]; p=0,0139). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

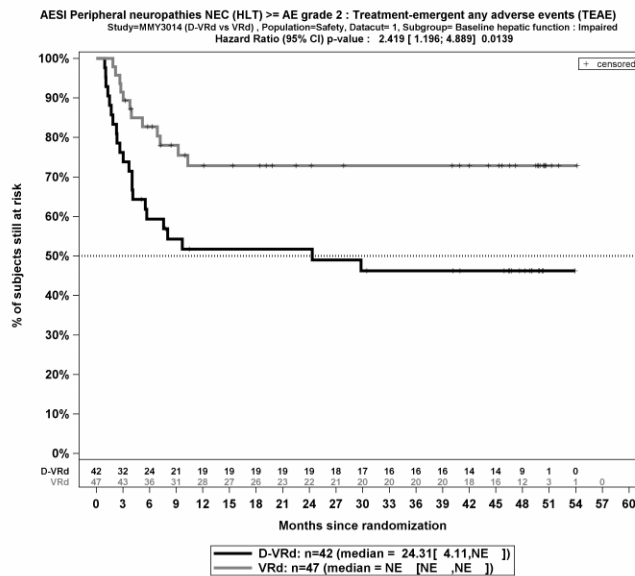
Die Abbildung 4-382 und Abbildung 4-383 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64).

Abbildung 4-382: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz*, Subgruppe *Leberfunktion*, Kategorie *normal*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014(64).

Abbildung 4-383: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) – UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NEC – Gesamtsequenz, Subgruppe Leberfunktion, Kategorie beeinträchtigt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

Teilsequenz**UE - Gesamtraten**Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *UE – Gesamtraten – Teilsequenz*

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 Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	346/351 (98,6%)	0,26 [0,23; 0,26]	339/347 (97,7%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,62 [0,53; 5,01] p=0,3946	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3950	0,90% [-1,10%; 2,90%] p=0,3943	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0555
Gesamt UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0144								
männlich	206/209 (98,6%)	0,26 [0,20; 0,26]	197/202 (97,5%)	0,26 [0,26; 0,33]	1,74 [0,41; 7,39] p=0,4461	1,01 [0,98; 1,04] p=0,4479	1,00% [-1,60%; 3,70%] p=0,4472	1,34 [1,10; 1,64] p=0,0034
weiblich	140/142 (98,6%)	0,26 [0,20; 0,30]	142/145 (97,9%)	0,23 [0,16; 0,26]	1,48 [0,24; 8,99] p=0,6695	1,01 [0,98; 1,04] p=0,6684	0,70% [-2,40%; 3,70%] p=0,6682	0,90 [0,71; 1,13] p=0,3645
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	282/351 (80,3%)	1,02 [0,72; 1,51]	235/347 (67,7%)	4,67 [3,25; 5,42]	1,95 [1,38; 2,77] p=0,0001	1,19 [1,08; 1,30] p=0,0002	12,60% [6,20%; 19,10%] p=0,0001	1,47 [1,23; 1,75] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0043								
<60 ml/min	25/31 (80,6%)	1,38 [0,49; 4,17]	25/27 (92,6%)	0,76 [0,43; 1,87]	0,33 [0,06; 1,81] p=0,1920	0,87 [0,71; 1,07] p=0,1818	-11,90% [-29,00%;] p=0,1826	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1826

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
							5,10%] p=0,1698	
60 bis <90 ml/min	124/146 (84,9%)	0,72 [0,72; 0,95]	89/139 (64,0%)	5,03 [2,53; 8,44]	3,17 [1,79; 5,60] p<0,0001	1,33 [1,15; 1,53] p<0,0001	20,90% [11,00%; 30,80%] p<0,0001	1,84 [1,40; 2,43] p<0,0001
≥90 ml/min	133/174 (76,4%)	1,77 [0,99; 2,79]	121/181 (66,9%)	5,13 [3,48; 5,72]	1,61 [1,01; 2,57] p=0,0457	1,14 [1,00; 1,30] p=0,0460	9,60% [0,30%; 18,90%] p=0,0437	1,36 [1,06; 1,75] p=0,0141

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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.

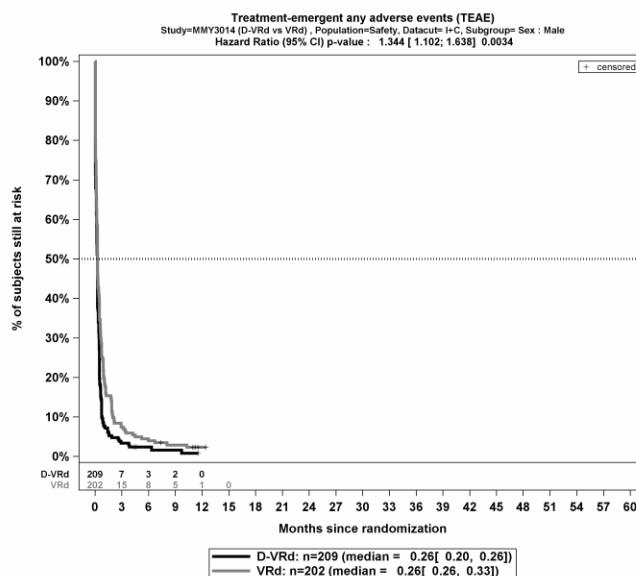
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0144. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,34 [1,10; 1,64]; p=0,0034). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,71; 1,13]; p=0,3645). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Nierenfunktion* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0043. In der Kategorie *<60 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,39; 1,20]; p=0,1826). In der Kategorie *60 bis <90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,84 [1,40; 2,43]; p<0,0001). In der Kategorie *≥ 90 ml/min* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [1,06; 1,75]; p=0,0141). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

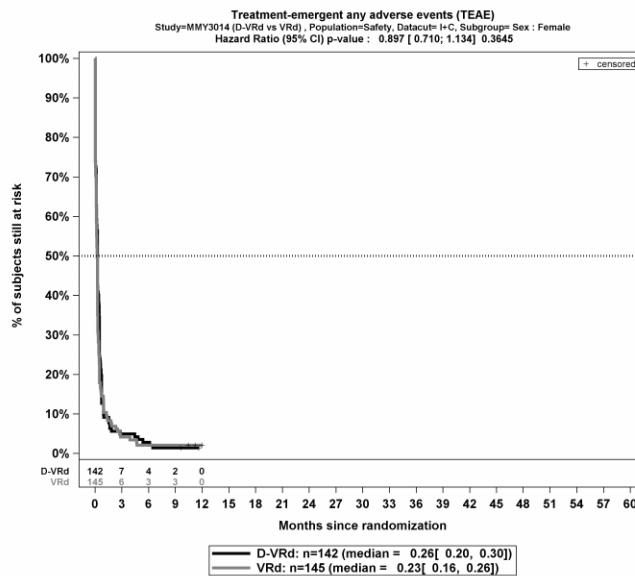
Die Abbildung 4-384 bis Abbildung 4-388 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE – Gesamtraten – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

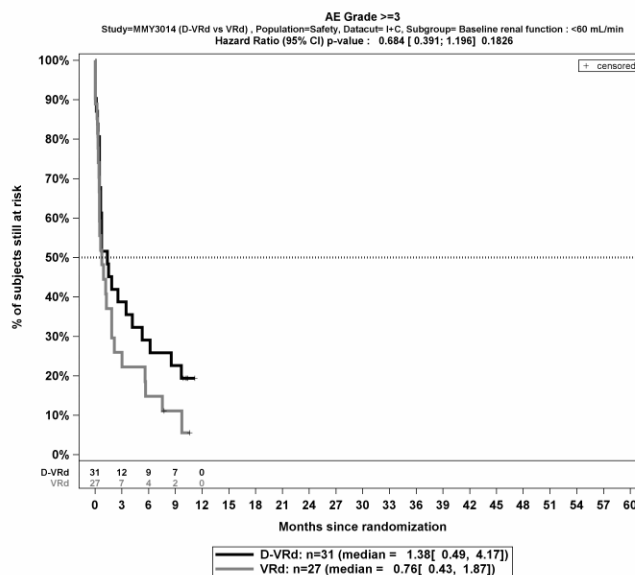
Abbildung 4-384: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – Teilsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014.(65).

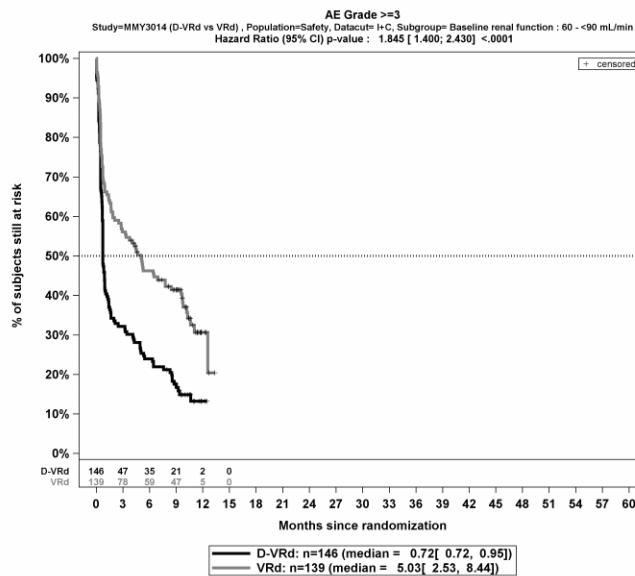
Abbildung 4-385: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – Teilsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

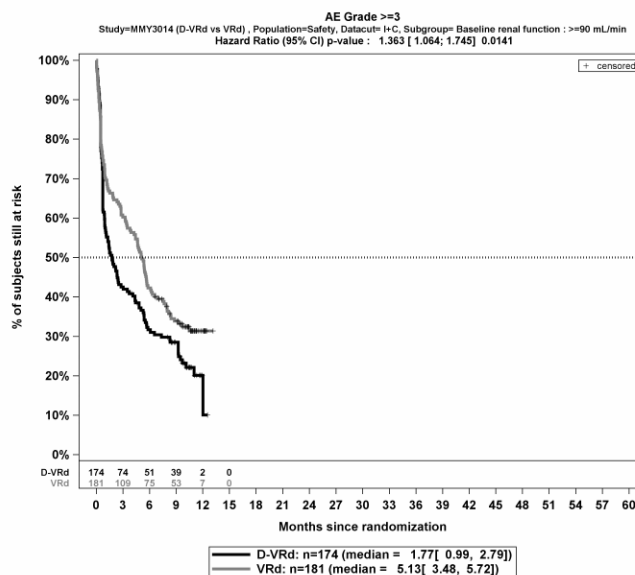
Abbildung 4-386: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) – Teilsequenz*, Subgruppe *Nierenfunktion*, Kategorie *<60 ml/min*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-387: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz, Subgruppe Nierenfunktion, Kategorie 60 bis <90 ml/min, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-388: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz, Subgruppe Nierenfunktion, Kategorie ≥ 90 ml/min, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt*

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

Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen

Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz*

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 Datenschnitt (01.08.2023)								
Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE)								
Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	124/351 (35,3%)	NA [NA; NA]	93/347 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [1,08; 2,06] p=0,0155	1,32 [1,05; 1,65] p=0,0162	8,50% [1,70%; 15,30%] p=0,0148	1,38 [1,05; 1,81] p=0,0186
Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0021								
männlich	84/209 (40,2%)	NA [NA; NA]	46/202 (22,8%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,48; 3,50] p=0,0001	1,76 [1,30; 2,39] p=0,0002	17,40% [8,60%; 26,20%] p=0,0001	1,98 [1,38; 2,84] p=0,0002
weiblich	40/142 (28,2%)	NA [NA; NA]	47/145 (32,4%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,49; 1,35] p=0,4349	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4351	-4,20% [-14,90%; 6,40%] p=0,4334	0,83 [0,55; 1,27] p=0,3966

a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation.

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.

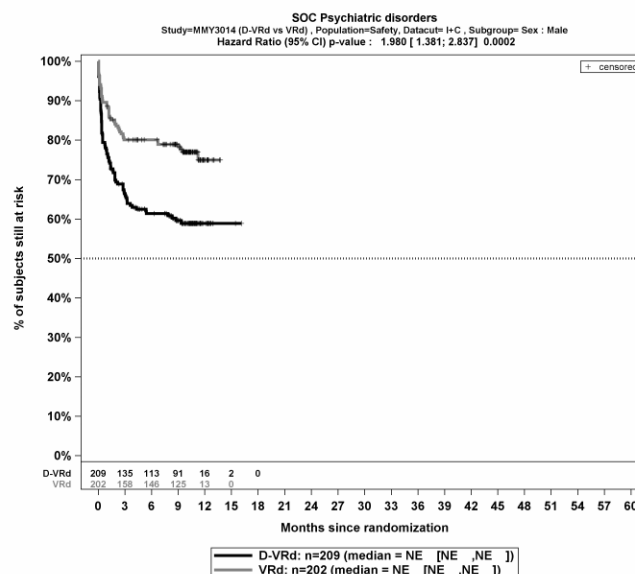
d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für D-VRd an.

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; NA: Nicht zutreffend.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0021. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [1,38; 2,84]; p=0,0002). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,55; 1,27]; p=0,3966). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

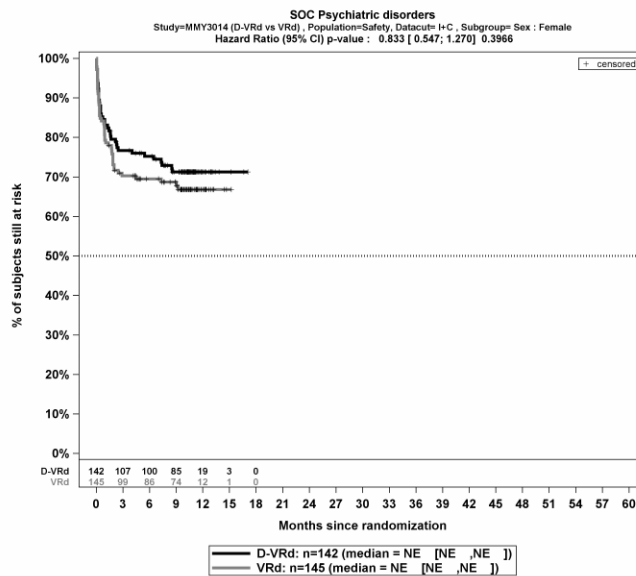
Die Abbildung 4-389 und Abbildung 4-390 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-389: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-390: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – Teilsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit

Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz*

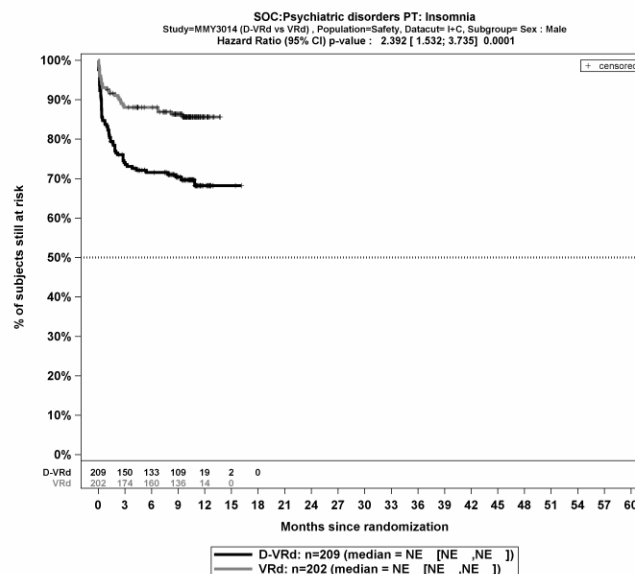
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1 Datenschnitt (01.08.2023)								
Schlaflosigkeit (Gesamt UE)								
Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/351 (25,6%)	NA [NA; NA]	57/347 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,21; 2,55] p=0,0030	1,55 [1,16; 2,09] p=0,0034	9,10% [3,20%; 15,10%] p=0,0028	1,63 [1,17; 2,27] p=0,0040
Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0075								
männlich	63/209 (30,1%)	NA [NA; NA]	28/202 (13,9%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,63; 4,41] p<0,0001	2,17 [1,46; 3,25] p=0,0001	16,30% [8,40%; 24,10%] p<0,0001	2,39 [1,53; 3,73] p=0,0001
weiblich	27/142 (19,0%)	NA [NA; NA]	29/145 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,52; 1,68] p=0,8334	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8331	-1,00% [-10,20%; 8,20%] p=0,8331	0,93 [0,55; 1,58] p=0,7994

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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; NA: Nicht zutreffend. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0075. In der Kategorie *männlich* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,39 [1,53; 3,73]; p=0,0001). In der Kategorie *weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,55; 1,58]; p=0,7994). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

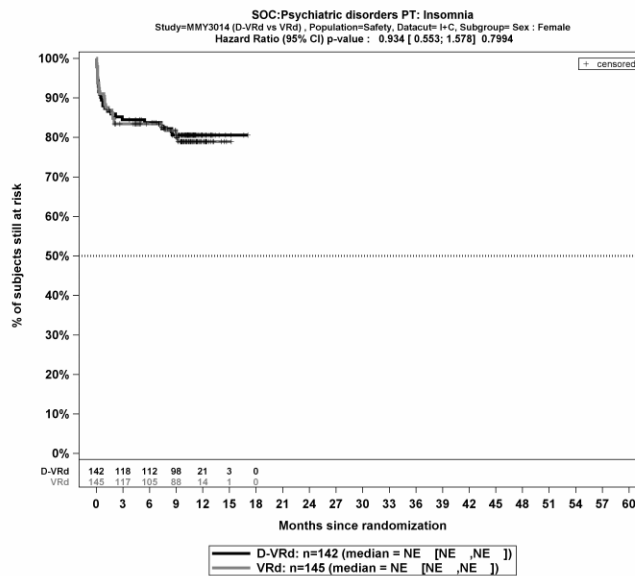
Die Abbildung 4-391 und Abbildung 4-392 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-391: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *männlich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-392: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit – Teilsequenz*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *weiblich*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre ErkrankungenTabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz*

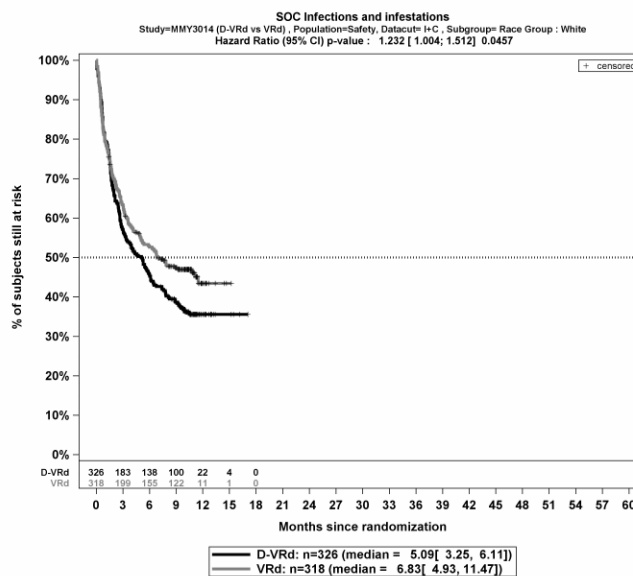
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1 Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	210/351 (59,8%)	5,29 [3,48; 6,50]	188/347 (54,2%)	6,77 [4,86; 11,11]	1,26 [0,94; 1,71] p=0,1279	1,10 [0,97; 1,26] p=0,1273	5,70% [-1,60%; 13,00%] p=0,1257	1,14 [0,94; 1,39] p=0,1877
Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: $p=0,0072$								
weiß	202/326 (62,0%)	5,09 [3,25; 6,11]	168/318 (52,8%)	6,83 [4,93; 11,47]	1,45 [1,06; 1,99] p=0,0192	1,17 [1,03; 1,34] p=0,0199	9,10% [1,50%; 16,70%] p=0,0186	1,23 [1,00; 1,51] p=0,0457
andere	8/25 (32,0%)	NA [4,37; NA]	20/29 (69,0%)	5,65 [2,14; 8,57]	0,21 [0,07; 0,67] p=0,0072	0,46 [0,25; 0,86] p=0,0154	-37,00% [-61,80%; 12,10%] p=0,0036	0,39 [0,17; 0,89] p=0,0254

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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht zutreffend.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0072. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [1,00; 1,51]; p=0,0457). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,39 [0,17; 0,89]; p=0,0254). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

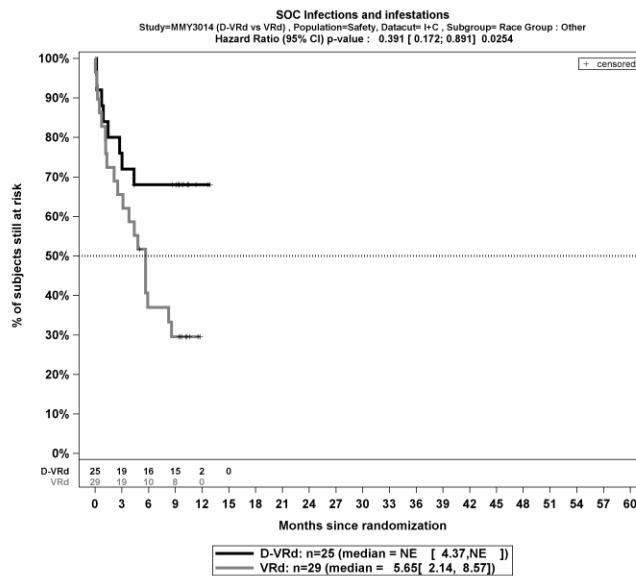
Die Abbildung 4-393 und Abbildung 4-394 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-393: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-394: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamt UE – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre ErkrankungenTabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz*

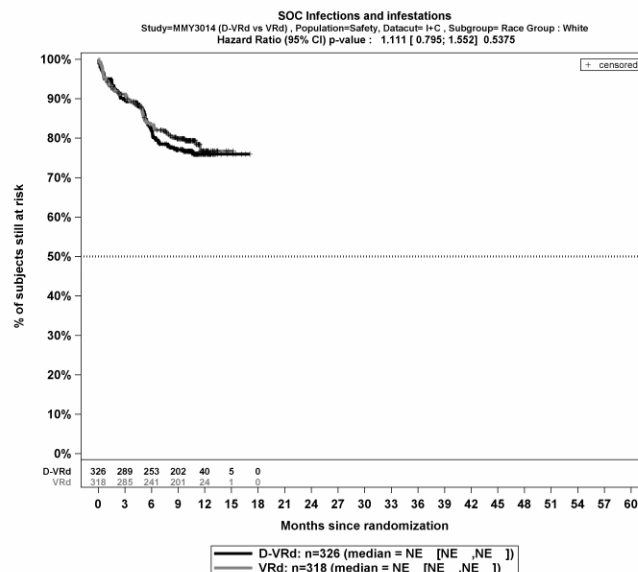
Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1 Datenschnitt (01.08.2023)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 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	77/351 (21,9%)	NA [NA; NA]	75/347 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9235	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9232	0,30% [-5,80%; 6,40%] p=0,9231	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9974
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0428								
weiß	74/326 (22,7%)	NA [NA; NA]	64/318 (20,1%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4265	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4268	2,60% [-3,80%; 8,90%] p=0,4257	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5375
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	11/29 (37,9%)	NA [5,65; NA]	0,22 [0,05; 0,92] p=0,0317	0,32 [0,10; 1,01] p=0,0517	-25,90% [-47,70%; - 4,20%] p=0,0196	0,29 [0,08; 1,03] p=0,0561

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
<p>a: Analyse-Population: Sicherheitspopulation. 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.</p> <p>Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); NA: Nicht zutreffend.</p> <p>Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).</p>								

Zum 1. Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0428. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,80; 1,55]; p=0,5375). In der Kategorie *andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,29 [0,08; 1,03]; p=0,0561). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

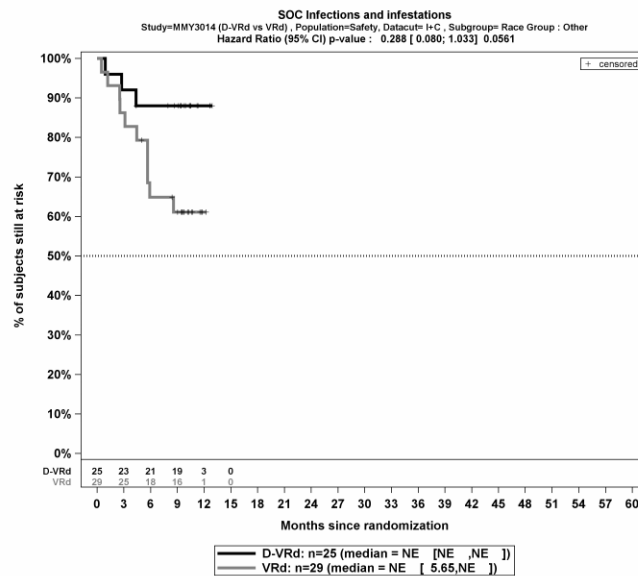
Die Abbildung 4-395 und Abbildung 4-396 zeigen die zu den Ereigniszeitanalysen der Subgruppen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz* für die Sicherheitspopulation der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-395: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *weiß*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (65).

Abbildung 4-396: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Teilsequenz*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *andere*, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.2.7 Begründung für die Nicht-Durchführung von Metaanalysen

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

4.3.1.3.2.8 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

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

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 4-181: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

EMN17/54767414MMY3014 (NCT03710603, PERSEUS)
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
Studiendokumente
Studienprotokoll 54767414MMY3014 (73, 80)
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3014 (62)
Studienbericht 54767414MMY3014 (1. Datenschnitt: 01.08.2023) (63)
Bericht zum 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt 54767414MMY3014 (2. Datenschnitt: 01.02.2024) (79)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen 54767414MMY3014 (64, 65)
Publikationen
Sonneveld et al. 2024 (69)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT03710603 (70)
EU CTR EudraCT 2018-002992-16 (71)
CTIS 2023-506125-10-00 (72)

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 4-182: 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 4-183: 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 4-184: 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 4-185: 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 4-186: 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 4-187: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-188: 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 4-189: 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 4-190: 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 4-191: 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 4-192: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, offenen Phase III-Studie PERSEUS. Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um direktvergleichende Evidenz gegenüber der zVT der Evidenzstufe 1b.

Für die Studie PERSEUS liegen Ergebnisse zu einem nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vor. 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 PERSEUS 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. Das Studiendesign der Studie PERSEUS erlaubt sowohl Aussagen zum Zusatznutzen von D-VRd für die Teilsequenz aus Induktionstherapie, ASZT und Konsolidierungstherapie, als auch zur Gesamtsequenz, die zusätzlich die Erhaltungstherapie mit D-R beinhaltet. Die Ergebnisse der Studie PERSEUS können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Insgesamt lassen sich keine Einschränkungen identifizieren, die die Aussagekraft der nutzenbewertungsrelevanten Evidenz schmälern. Die Aussagekraft der Studie PERSEUS 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 geeignet sind, ist in der Gesamtschau als hoch anzusehen. Limitationen in der Operationalisierung des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* 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 PERSEUS erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von D-VRd ergibt sich für die Teilsequenz aus den Endpunkten, die am Ende der intensiven Behandlungsphase aus Induktion, ASZT und Konsolidierung erhoben werden (Gesamtschau Teilsequenz). In die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die gesamte Therapiesequenz fließen die Ergebnisse zu langfristigen Therapiezielen ein, die sich für die gesamte Therapiesequenz einschließlich der Phase der Erhaltungstherapie mit D-R ergeben (Gesamtschau Gesamtsequenz).

4.4.2.1 Teilsequenz

Gemäß S3-Leitlinie besteht das Therapieziel der Induktion vor einer Hochdosis-Chemotherapie und ASZT sowie der anschließenden Konsolidierung darin, Patienten in den Zustand einer möglichst tiefen Remission zu bringen. Der Therapieerfolg in der Teilsequenz ist prinzipiell limitiert durch die Toxizität der Hochdosis-Chemotherapie und der Verträglichkeit der Induktions- und Konsolidierungstherapie. Der Zusatznutzen der Teilsequenz ergibt sich aus dem Erreichen des bewertungsrelevanten Endpunktes des *Ansprechens \geq CR – Teilsequenz*, gestützt durch den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* sowie den patientenrelevanten Endpunkten *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* und *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz*.

4.4.2.1.1 Morbidität

Neben den präspezifizierten Endpunkten des *Ansprechens* und der *MRD-Negativitätsrate* zum Ende der Konsolidierungstherapie werden in der Kategorie Morbidität die patientenberichteten Erhebungsinstrumente VAS des *EQ-5D* sowie *EORTC QLQ-C30* erhoben, sowie die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* bestimmt.

Komplettes Ansprechen zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum Ende der Konsolidierungstherapie für den bewertungsrelevanten Endpunkt *Ansprechen \geq CR – Teilsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd (44,5 % vs. 34,7 %; OR=1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0078).

MRD-Negativitätsrate zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum Ende der Konsolidierungstherapie für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd. Im Interventionsarm erreichen mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer bereits zum Ende der Konsolidierung den Status der frühen MRD-Negativität zusammen mit einem tiefen Ansprechen im Verlauf der Studie, im Kontrollarm sind es rund ein Drittel der Studienteilnehmer (57,5 % vs. 32,5 %; OR=2,79 [2,06; 3,78]; p<0,0001). Die Ergebnisse zum Endpunkt *MRD-Negativitätsrate – Teilsequenz* werden ergänzend dargestellt.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum Ende der Konsolidierungstherapie für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd. Das Risiko eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen zu müssen ist während der intensiven Behandlungsphase der Induktions- und Konsolidierungstherapie vor und nach ASZT um 65% niedriger als unter Behandlung mit VRd (HR=0,35 [0,16; 0,79]; p=0,0110). Im D-VRd-Arm beginnen 8 Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie, im VRd-Arm 22.

EQ-5D VAS bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die VAS des patientenberichteten generischen Erhebungsinstruments *EQ-5D* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit D-VRd gegenüber der Behandlung mit VRd im Hinblick auf die *Verschlechterung von Dyspnoe* und *Appetitlosigkeit*. Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die *Verschlechterung von Appetitlosigkeit* ist vorübergehend, getrieben durch die intensive Behandlungsphase der Induktion, Hochdosischemotherapie, ASZT und Konsolidierung. Für die Gesamtsequenz zeigt sich für die *Verschlechterung von Appetitlosigkeit* kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelom-assoziierte Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der Symptomskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

4.4.2.1.2 Mortalität bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die Mortalität in der Therapiephase aus Induktion, Hochdosis-Chemotherapie, ASZT und Konsolidierung beruht auf frühen Krankheitsprogressionen, der Verträglichkeit der Induktionstherapie sowie der Toxizität der Hochdosis-Chemotherapie.

In der Betrachtung für die Teilsequenz ist das Ergebnis für den Endpunkt *Gesamtüberleben – Teilsequenz* nahe der statistischen Signifikanzgrenze (7 Ereignisse im D-VRd-Arm vs. 16 im VRd Arm (HR=0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0638)).

4.4.2.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten basierend auf dem *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sowie dem *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* abgeleitet.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten weder für die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* noch für eine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum Ende der Konsolidierungstherapie unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd und VRd.

4.4.2.1.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von D-VRd gegenüber VRd in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten UE auf SOC- und PT-Ebene sowie zu den statistisch signifikanten *UE von besonderem Interesse* dargestellt.

Gesamtraten der Verträglichkeit bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein signifikanter Unterschied in der *Gesamtrate von Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* zuungunsten der Therapie mit D-VRd gegenüber VRd. Gleichzeitig zeigt sich in der *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit D-VRd gegenüber der Behandlung mit VRd. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines schweren UE im Interventionsarm um 47% erhöht ist, ist die Wahrscheinlichkeit, bereits während der intensiven Behandlungsphase der Induktions- und Konsolidierungstherapie vor und nach ASZT die Therapie mit D-VRd abzubrechen, um 60% geringer im Vergleich zur Therapie mit VRd.

Darüber hinaus zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten in den Gesamtraten von *Gesamt UE, Schwerwiegenden UE, und UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

SOC Psychiatrische Erkrankungen

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Psychiatrischen Erkrankungen* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

PT Schlaflosigkeit

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Schlaflosigkeit* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorien *Gesamt UE* und *schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

PT Neutropenie, PT Thrombozytopenie und PT Leukopenie

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie* der Kategorien *Gesamt UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

SOC Herzerkrankungen

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Herzerkrankungen* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***PT Erythem an der Injektionsstelle und PT Schüttelfrost***

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Erythem an der Injektionsstelle* und von *Schüttelfrost* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

PT Ermüdung

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten von *Ermüdung* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen***PT Bronchitis***

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Bronchitis* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***PT Husten***

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Husten* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***PT Ausschlag***

In der Studie PERSEUS zeigt sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten von *Ausschlag* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

UE von besonderem Interesse bis zum Ende der Konsolidierungstherapie*PT-Aggregationen Zytopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie*

In der Studie PERSEUS zeigen sich bis zum Ende der Konsolidierungstherapie statistisch signifikante Ergebnisse in den *PT-Aggregationen Zytopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie* jeweils sowohl in der Kategorie *Gesamt UE* als auch in der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zuungunsten der Behandlung mit D-VRd gegenüber der Behandlung mit VRd.

Weitere UE von besonderem Interesse

Für alle weiteren *UE von besonderem Interesse* zeigt sich in der Studie PERSEUS bis zum Ende der Konsolidierungstherapie kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Ereignissen für den Vergleich der Behandlung mit D-VRd gegenüber VRd.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit bis zum Ende der Konsolidierungstherapie

Im Endpunkt *Gesamtrate von UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz* zeigt sich eine bedeutsame Vermeidung von relevanten Nebenwirkungen zum Vorteil der Kombination mit Daratumumab.

Die mit Daratumumab assoziierbaren unerwünschten Ereignisse während der Teilsequenz aus Induktion, ASZT und Konsolidierung entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind im Allgemeinen gut behandelbar. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen. Auch bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT zeigen sich mit der *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Leukopenie* im D-VRd-Arm drei signifikant gehäuft auftretende PT zuungunsten der Therapie mit D-VRd, die sich auch in den Ergebnissen für die *PT-Aggregationen Zytopenie, Neutropenie* und *Thrombozytopenie* für die *UE von besonderem Interesse* widerspiegeln. Diese Nebenwirkungen, die den statistisch signifikanten Unterschied in der *Gesamtrate von Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zuungunsten von D-VRd treiben, sind allesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab zuzuordnen und haben in der Studie PERSEUS nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen zuungunsten des Behandlungsarms mit D-VRd geführt. Zudem zeigt sich bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren SOC und PT ein signifikant vermindertes Auftreten von Ereignissen des PT *Ermüdung* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zur Behandlung mit VRd.

4.4.2.1.5 Subgruppenanalysen

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

4.4.2.1.6 Gesamtschau Teilsequenz

Das leitlinienkonforme Therapieziel eines tiefen Ansprechens wird signifikant häufiger unter der Kombination mit Daratumumab erzielt. So erreichen signifikant mehr Patienten MRD-Negativität und ein mindestens vollständiges Ansprechen (57,5% vs. 32,5%; OR=2,79 [2,06; 3,78]; $p < 0,0001$).

Die damit belegte hohe Wirksamkeit der Daratumumab-Kombination in der frühen Therapiephase aus Induktion, Hochdosis-Chemotherapie, ASZT und Konsolidierung ist konsistent dazu, dass signifikant weniger Patienten bis zum Ende der Konsolidierung eine neue Myelomtherapie beginnen müssen bzw. signifikant weniger Patienten die Therapie abbrechen müssen: So zeigt zum einen der Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Teilsequenz*, dass signifikant weniger Patienten unter der Daratumumab-Kombination die Therapie abbrechen müssen und zum anderen die Auswertung des Endpunkts *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – Teilsequenz*, dass weniger Patienten früh auf eine neue Therapie wechseln müssen. Konsistent dazu besteht ein numerischer Vorteil in der Mortalität nahe der Signifikanzgrenze. Somit erreichen unter der Kombination mit Daratumumab mehr Patienten die Phase der Erhaltungstherapie.

Die Vorteile in der Morbidität und Sicherheit werden dabei nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit in Frage gestellt. Zwar besteht ein Unterschied in der *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Teilsequenz* zuungunsten von D-VRd, der durch Nachteile in den PT *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Leukopenie* getrieben wird. Es zeigt sich jedoch keine Erhöhung schwerwiegender Infektionen. In den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität ergibt sich eine *Verschlechterung von Dyspnoe* und *Appetitlosigkeit*. Der Nachteil in der *Verschlechterung von Appetitlosigkeit* ist nach der intensiven Therapiephase aus Induktion, Hochdosischemotherapie, ASZT und Konsolidierung nicht mehr festzustellen. Im Studienverlauf liegt der mittlere Score für *Dyspnoe* bei den Studienteilnehmern im D-VRd-Arm bei zwischen rund 10 und 20 Punkten, im VRd-Arm zwischen 9 und 18 Punkten. Die *Dyspnoe* hat in beiden Armen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad und entspricht dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (1). Für alle weiteren Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Nachteile in der Verträglichkeit sind daher nicht derart, dass sie den Zusatznutzen durch die hohe Wirksamkeit und Sicherheit der Daratumumab-Kombination in Frage stellen können.

Die höhere Wirksamkeit und Sicherheit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der Daratumumab-Kombination führt für signifikant weniger Patienten zu *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*. Darin besteht eine relevante und bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Der patientenrelevante Vorteil in der Sicherheit der Daratumumab-Kombination wird gestützt durch den numerischen Vorteil in der Mortalität.

In der Gesamtschau aller Endpunkte ergibt sich in der Teilsequenz ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Kombination aus D-VRd.

Tabelle 4-193: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Teilsequenz

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
<i>Gesamtbewertung</i> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Mortalität</i>
Gesamtüberleben
NA vs. NA HR=0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0638
<i>Morbidität</i>
Komplettes Ansprechen oder besser (\geqCR=sCR+CR)
44,5% vs. 34,7% OR=1,51 [1,11; 2,05]; p=0,0078
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geqVGPR=sCR+CR+VGPR)
91,0% vs. 82,2% OR=2,20 [1,40; 3,47]; p=0,0005
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser (\geqVGPR)
1,97 vs. 2,46 Monate HR=1,27 [1,09; 1,48]; p=0,0025
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR)
1,02 vs. 1,05 Monate HR=1,17 [1,00; 1,35]; p=0,0457
MRD-Negativitätsrate
57,5% vs. 32,5% OR=2,79 [2,06; 3,78]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. NA HR=0,35 [0,16; 0,79]; p=0,0110

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
12,09 vs. NA Monate HR=1,63 [1,27; 2,09]; p=0,0001
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Appetitlosigkeit – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
15,01 vs. NA Monate HR=1,34 [1,04; 1,72]; p=0,0216
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Items – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Verträglichkeit</i>
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
1,02 vs. 4,67 Monate HR=1,47 [1,23; 1,75]; p<0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA HR=0,40 [0,17; 0,91]; p=0,0294
Statistisch signifikante SOC
SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,38 [1,05; 1,81]; p=0,0186

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Gesamt UE 1,45 vs. 9,10 Monate HR=1,65 [1,36; 2,00]; p<0,0001</p>
<p>SOC <i>Herzerkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,74 [1,06; 2,85]; p=0,0274</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 7,39 vs. NA Monate HR=1,91 [1,53; 2,38]; p<0,0001</p>
Statistisch signifikante PT
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Neutropenie</i> Gesamt UE 9,69 vs. NA Monate HR=2,21 [1,72; 2,83]; p<0,0001</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 13,37 vs. NA Monate HR=1,71 [1,31; 2,22]; p<0,0001</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Leukopenie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,40 [1,15; 5,01]; p=0,0203</p>
<p>SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Erythem an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,20 [1,17; 8,75]; p=0,0231</p>
<p>SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Schüttelfrost</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=9,90 [1,27; 77,33]; p=0,0288</p>
<p>SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> – PT <i>Bronchitis</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,70 [1,50; 9,14]; p=0,0045</p>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,68 [1,00; 2,81]; p=0,0493
SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,63 [1,17; 2,27]; p=0,0040
SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ausschlag</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=0,70 [0,49; 0,99]; p=0,0421
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=2,37 [1,79; 3,14]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 14,52 vs. NA Monate HR=2,02 [1,42; 2,88]; p<0,0001
SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=5,40 [1,20; 24,36]; p=0,0283
SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=0,21 [0,06; 0,72]; p=0,0132
Statistisch signifikante UE von besonderem Interesse
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Gesamt UE 1,64 vs. 9,23 Monate HR=1,57 [1,29; 1,90]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 8,31 vs. NA Monate HR=1,87 [1,50; 2,34]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> Gesamt UE 8,54 vs. NA Monate HR=1,98 [1,58; 2,49]; p<0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023) - Teilsequenz
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 11,56 vs. NA Monate HR=2,06 [1,60; 2,65]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Gesamt UE</i> 13,37 vs. NA Monate HR=1,71 [1,31; 2,22]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 14,52 vs. NA Monate HR=2,02 [1,42; 2,88]; p<0,0001
Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; vs.: versus; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; HR: Hazard Ratio; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); OR: Odds Ratio; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma 20; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term).

4.4.2.2 Gesamtsequenz

4.4.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt mit einer medianen Follow-up Zeit von rund 47,5 Monaten in beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt *Gesamtüberleben – Gesamtsequenz* zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Die mediane Überlebenszeit ist in beiden Studienarmen nicht erreicht.

4.4.2.2.2 Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird für die gesamte Therapiesequenz über den Endpunkt *Zeit bis zur nächsten Myelomtherapie – Gesamtsequenz* hergeleitet, unterstützt durch den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz*. Zudem wird der klinisch relevante Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* dargestellt.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Die Entscheidung zur Einleitung einer Folgetherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem eine belastende Symptomatik als aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung unmittelbar drohend anzunehmen ist. Diese drohende Symptomatik ist der Grund für die Einleitung der Rezidivtherapie. Die Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen oder Komplikationen ist eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zur Behandlung mit VRd-R. Das Risiko aufgrund drohender schwerwiegender Symptome eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen zu müssen ist unter Behandlung mit D-VRd-D-R 69% niedriger als unter Behandlung mit VRd-R (HR=0,31 [0,21; 0,46]; $p<0,0001$). Im Interventionsarm beginnen 33 Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie, im Kontrollarm 95. Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer nachfolgenden Myelomtherapie ist damit in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Limitationen in der Operationalisierung des Endpunkts *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* werden in der Aussagewahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Anhaltende MRD-Negativitätsrate

Es kann angenommen werden, dass zukünftig das therapeutische Vorgehen zu spezifizierten Therapiezeitpunkten vom Ergebnis der MRD-Bestimmung geleitet wird. Durch diesen patientenindividuellen Ansatz wird eine erhebliche Verbesserung der Chancen auf eine funktionelle Heilung des Multiplen Myeloms gesehen. Hervorzuheben sind diesbezüglich die Patienten, die eine anhaltende MRD-Negativität erreichen.

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt für den Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate - Gesamtsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zur Behandlung mit VRd-R. Die Wahrscheinlichkeit eine anhaltende MRD-Negativität zu erreichen ist unter Behandlung mit D-VRd-D-R mehr als doppelt so hoch wie unter Behandlung mit VRd-R. Dies führte auch dazu, dass im Interventionsarm nach mindestens zweijähriger Erhaltungstherapie mit D-R und mindestens 12 Monate anhaltender MRD-Negativität 65% der Studienteilnehmer MRD-gesteuert Daratumumab absetzen konnten. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Anhaltende MRD-Negativitätsrate – Gesamtsequenz* werden ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt im Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit D-VRd-D-R gegenüber dem Kontrollarm mit VRd-R unabhängig von der zytogenetischen Risikogruppe. Es ergibt sich ein erheblicher Vorteil im Behandlungsarm mit Daratumumab durch die Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, um 58%. Das geschätzte 4-Jahres-PFS liegt im D-VRd-D-R-Arm bei 84,3% und bei 67,7% im VRd-R-Arm. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Progressionsfreies Überleben – Gesamtsequenz* werden ergänzend dargestellt.

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Erhebungsinstruments *EQ-5D* ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung des generischen Schwellenwertes von 15 Punkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber der Behandlung mit VRd-R im Hinblick auf die *Verschlechterung von Dyspnoe*. Für alle weiteren *Symptomskalen* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Wie in Abschnitt 4.4.2.1.6 bereits erläutert, hat die *Dyspnoe* in beiden Studienarmen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten des Behandlungsarms mit D-VRd-D-R könnte zudem durch den Einfluss der COVID-19 Pandemie begründet sein. Studienteilnehmer im Behandlungsarm mit D-VRd-D-R haben ein höheres Risiko, an Infektionen zu erkranken. Das gehört zum bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab. In der Studie PERSEUS erkrankten erwartungsgemäß auch mehr Studienteilnehmer im D-VRd-D-R-Arm an COVID-19, eine Infektion, die auch eine Verschlechterung von *Dyspnoe* zur Folge haben kann. Die Studie PERSEUS hatte zum Zeitpunkt der Hochphase der COVID-19-Pandemie vor der Verfügbarkeit von Impfstoffen und/oder Behandlungen gerade vollständig rekrutiert und war im vollen Gange. Demgegenüber wurde die Studie GRIFFIN deutlich weniger durch die COVID-19 Pandemie beeinflusst. Zum Zeitpunkt des COVID-19-Ausbruchs befanden sich bereits alle Studienteilnehmer der Studie GRIFFIN in der Phase der Erhaltungstherapie und etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte ihre Studienbehandlung gemäß Protokoll bereits abgeschlossen. In der Studie GRIFFIN zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der *Verschlechterung von Dyspnoe* (2).

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen

Die *Symptomskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf myelom-assoziierte Symptome zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der *Symptomskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

4.4.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-C30* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten weder für die Skala zum *Allgemeinen Gesundheitszustand* noch für eine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen

Die *Funktionsskalen* des patientenberichteten Erhebungsinstruments *EORTC QLQ-MY20* sind geeignet, um patientenrelevante Veränderungen im Hinblick auf Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu detektieren.

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt unter Zugrundelegung der validierten MCID von 10 Punkten für keine der *Funktionsskalen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen D-VRd-D-R und VRd-R.

4.4.2.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von D-VRd gegenüber VRd in den Gesamtraten und zu den statistisch signifikanten UE auf SOC- und PT-Ebene sowie zu den statistisch signifikanten *UE von besonderem Interesse* dargestellt.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Gesamtrate* von *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtsequenz* zuungunsten der Therapie mit D-VRd-D-R gegenüber VRd-R. Gleichzeitig zeigt sich in der *Gesamtrate* von *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) – Gesamtsequenz* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber der Behandlung mit VRd-R. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines schweren UE im Interventionsarm um 36% erhöht ist, ist die Wahrscheinlichkeit, die Therapie mit D-VRd-D-R abzubrechen, um 64% geringer im Vergleich zur Therapie mit VRd-R.

Darüber hinaus zeigt sich bis zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten in den *Gesamtraten* von *Gesamt UE, Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

Weitere Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT

SOC Psychiatrische Erkrankungen

PT Schlaflosigkeit

In der Studie PERSEUS zeigt sich im 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Schlaflosigkeit* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorien *Gesamt UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R. Die Ereignisse stellen patientenrelevante Ereignisse dar, sind bekannt und gut behandelbar. Sie führen auch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen. Im Gegenteil kommt es zu einem statistisch signifikant verminderten Auftreten von *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* der Kategorie *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Neutropenie und PT Thrombozytopenie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Neutropenie* und *Thrombozytopenie* der Kategorien *Gesamt UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Leukopenie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Leukopenie* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Lymphopenie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Lymphopenie* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Herzerkrankungen

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Herzerkrankungen* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Sinustachykardie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Sinustachykardie* in der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***PT Erythem an der Injektionsstelle und PT Schüttelfrost***

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Erythem an der Injektionsstelle* und *Schüttelfrost* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten von *Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Infektionen und parasitären Erkrankungen* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Bronchitis

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Bronchitis* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd im Vergleich zu VRd.

PT Pneumonie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Pneumonie* der Kategorien *Gesamt UE* und *schwerwiegende UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R. Die Ereignisse führen nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen im Interventionsarm und sind bekannt und prinzipiell gut behandelbar.

Insbesondere hat auch die COVID-19 Pandemie einen Einfluss auf den Schweregrad dieser Ereignisse. Die Studie PERSEUS hatte zum Zeitpunkt der Hochphase der COVID-19-Pandemie vor der Verfügbarkeit von Impfstoffen und/oder Behandlungen gerade vollständig rekrutiert und war im vollen Gange. Folglich sind im Rahmen der Studie COVID-19-assoziierte Pneumonien aufgetreten, die zunächst weder als COVID-assoziiert berichtet wurden, noch gab es klare Richtlinien zum Management von COVID-19-assoziierten Pneumonien. Maßnahmen und Richtlinien zum Umgang mit COVID-19 in der Studie PERSEUS wurden mit dem Amendment zum Studienprotokoll “COVID-19 and Natural Disaster Guidance on Study Conduct and COVID-19 Vaccine Timing” vom 6. Juli 2020 wirksam. In der Studie GRIFFIN zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den *PT Pneumonie*, weder in der Kategorie *Gesamt UE* noch für *schwere* oder *schwerwiegende UE* (2).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***PT Husten***

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Husten* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Endokrine Erkrankungen

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten von *Endokrinen Erkrankungen* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten von *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* der Kategorie *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Mundtrockenheit

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Mundtrockenheit* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten von *Erkrankungen des Nervensystems* der Kategorie *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT Periphere sensomotorische Neuropathie

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *peripherer sensomotorischer Neuropathie* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

SOC Erkrankungen des Immunsystems***PT Hypogammaglobulinämie***

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von *Hypogammaglobulinämie* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

UE von besonderem Interesse

sARR und IRR und Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Studie PERSEUS hatten zum 1. Datenschnitt für die *UE von besonderem Interesse sARR und IRR*, die nur im Behandlungsarm mit Daratumumab erhoben wurden, 6% der Studienteilnehmer im Behandlungsarm ein Ereignis der Kategorie *Gesamt UE* und 1,1% ein Ereignis der Kategorie *Schwerwiegende UE*. Zudem hatten 5,4% der Studienteilnehmer im Behandlungsarm *Reaktionen an der Injektionsstelle* der Kategorie *Gesamt UE*.

PT-Aggregation Zytopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie

In der Studie PERSEUS zeigen sich zum 1. Datenschnitt statistisch signifikante Ergebnisse in den *PT-Aggregationen Zytopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie* jeweils sowohl in der Kategorie *Gesamt UE* als auch in der Kategorie *schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zuungunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber der Behandlung mit VRd-R. Zudem zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse in der *PT-Aggregation Lymphopenie* in der Kategorie *schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zuungunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber der Behandlung mit VRd-R. Für die *PT-Aggregation Zytopenie* zeigt sich zudem ein statistisch signifikanter Unterschied in der Kategorie *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* zugunsten der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber VRd-R.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie weiter oben bereits ausgeführt, zeigt sich in der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von *Infektionen und parasitären Erkrankungen* der Kategorie *Gesamt UE* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

PT-Aggregation COVID-19

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der *PT-Aggregation COVID-19* der Kategorie *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Behandlung mit D-VRd-D-R im Vergleich zu VRd-R.

Weitere UE von besonderem Interesse

Für alle weiteren *UE von besonderem Interesse* zeigt sich in der Studie PERSEUS zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikant gehäuftes oder vermindertes Auftreten von Ereignissen für den Vergleich der Behandlung mit D-VRd-D-R gegenüber VRd-R.

Zusammenfassung der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Verträglichkeit (Gesamtsequenz)

Die unerwünschten Ereignisse zum 1. Datenschnitt entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab und sind im Allgemeinen gut behandelbar. Die beschriebenen unerwünschten Ereignisse in den SOC und PT sind in aller Regel nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend und führen nur in Ausnahmefällen zu Therapieabbrüchen. Auch bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT zeigen sich mit der *Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* im D-VRd-D-R-Arm drei signifikant gehäuft auftretende PT, sowie übergeordnet auch für die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, zuungunsten der Therapie mit D-VRd-D-R, die sich auch in den Ergebnissen für die *PT-Aggregationen Zytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie* und *Lymphopenie* für die UE von besonderem Interesse widerspiegeln. Diese Nebenwirkungen sind allesamt dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daratumumab zuzuordnen und haben in der Studie PERSEUS nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen geführt.

Zudem zeigt sich bei der detaillierten Betrachtung der UE auf Ebene der schweren und schwerwiegenden SOC und PT ein signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen des *PT Pneumonie*, sowie der *PT-Aggregation COVID-19*. Im Gegensatz zum Zeitraum des Beginns der COVID-19-Pandemie, der vollständig innerhalb der laufenden Studie PERSEUS lag, gibt es inzwischen Leitlinien für das Management von COVID-19 und assoziierten Nebenwirkungen, wie Pneumonien. Eine Impfung gegen COVID-19 kann Patienten inzwischen vor schweren Verläufen schützen. Darum sind im Behandlungsalltag in der Behandlung mit D-VRd-D-R keine gehäuft schweren oder schwerwiegenden COVID-19-Nebenwirkungen mehr zu erwarten.

In der Studie PERSEUS zeigt sich zum 1. Datenschnitt darüber hinaus ein statistisch signifikanter Unterschied in der *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zuungunsten des Behandlungsarms mit D-VRd-D-R, der v.a. durch die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dazugehöriger PT getrieben wird. Demgegenüber kommt es im D-VRd-D-R-Arm statistisch signifikant seltener zu UE, die zum Therapieabbruch führen (*alle Therapiekomponenten*) als im VRd-R-Arm, sowohl in der *Gesamtrate*, als auch in den *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* und *Erkrankungen des Nervensystems*, sowie der *PT-Aggregation Zytopenie*.

4.4.2.2.5 Subgruppenanalysen

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

4.4.2.2.6 Gesamtschau Gesamtsequenz

Die Ergebnisse zum *Progressionsfreien Überleben – Gesamtsequenz* und zur *anhaltenden MRD-Negativität – Gesamtsequenz* (64,8% vs. 29,7%, OR=4,42 [3,22; 6,08]; p<0,0001) belegen, dass die Therapie mit der Daratumumab-Kombination in der Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie von Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, für mehr Patienten zu einer langen und tiefen Remission ohne Symptome der Erkrankung führen kann. Konsistent dazu ist die signifikante Verzögerung einer nachfolgenden Myelomtherapie im Daratumumab-Arm der Studie PERSEUS, worin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu sehen ist. Zudem ergibt sich ein patientenrelevanter Vorteil aus dem signifikant geringeren Risiko für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)* unter der Daratumumab-Kombination.

Nachteile der Therapie mit Daratumumab ergeben sich aus einer erhöhten *Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die durch die *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dazugehöriger PT getrieben wird, jedoch nicht zu einem Nachteil in der Lebensqualität führen. In den patientenberichteten Symptomskalen zeigen sich abgesehen von *Dyspnoe* ebenfalls keine Nachteile. Die *Dyspnoe* hat in beiden Armen keinen schweren, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad. Die Nachteile in der Verträglichkeit führen nicht zu einer Herabstufung des Vorteils der Daratumumab-Kombination in der Morbidität und Sicherheit.

In der Gesamtschau besteht ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Tabelle 4-194: Übersicht der Studienergebnisse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens – Gesamtsequenz

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<i>Gesamtbewertung</i> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Mortalität</i>
Gesamtüberleben
NA vs. NA HR=0,73 [0,47; 1,14]; p=0,1684
<i>Morbidität</i>
Progressionsfreies Überleben
NA vs. NA HR=0,42 [0,30; 0,59]; p<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression
NA vs. NA HR=0,36 [0,24; 0,53]; p<0,0001
Komplettes Ansprechen oder besser (\geqCR=sCR+CR)
87,9 % vs. 70,1 % OR=3,13 [2,11; 4,64]; p<0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (\geqVGPR)
95,2 % vs. 89,3 % OR=2,40 [1,33; 4,35]; p=0,0029
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (\geqVGPR)
1,94 vs. 2,09 Monate; HR=1,25 [1,06; 1,46]; p=0,0060
Zeit bis zum Gesamtansprechen (\geqPR)
1,02 vs. 1,05 Monate HR=1,18 [1,01; 1,37]; p=0,0362
Dauer des Ansprechens
NA vs. NA HR=0,34 [0,22; 0,50]; p<0,0001
Dauer des Ansprechens (\geqCR)
NA vs. NA HR=0,40 [0,24; 0,67]; p=0,0005
MRD-Negativitätsrate
75,2% vs. 47,5% OR=3,40 [2,47; 4,69]; p<0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
Anhaltende MRD-Negativitätsrate
64,8% vs. 29,7% OR=4,42 [3,22; 6,08]; p<0,0001
Dauer der MRD-Negativität
NA vs. NA HR=0,33 [0,19; 0,56]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
NA vs. NA HR=0,31 [0,21; 0,46]; p<0,0001
EQ-5D VAS – Verschlechterung – Schwellenwert ≥ 15 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
21,06 vs. 37,32 Monate HR=1,38 [1,11; 1,70]; p=0,0031
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Items – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verschlechterung – MCID ≥ 10 Punkte
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab
<i>Verträglichkeit</i>
Gesamt UE (ergänzend dargestellt)
0,26 vs. 0,26 Monate HR=1,16 [0,99; 1,35]; p=0,0602
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
1,02 vs. 4,67 Monate HR=1,36 [1,16; 1,59]; p=0,0002
Schwerwiegende UE
26,81 vs. 40,51 Monate HR=1,14 [0,93; 1,40]; p=0,2172
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente)
NA vs. NA HR=1,03 [0,79; 1,34]; p=0,8340

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)
NA vs. NA HR=0,34 [0,22; 0,51]; p<0,0001
Statistisch signifikante SOC
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Gesamt UE 5,29 vs. 6,77 Monate HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Gesamt UE 1,41 vs. 9,10 Monate HR=1,46 [1,23; 1,73]; p=0,0001
<i>SOC Herzerkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,65 [1,09; 2,51]; p=0,0185
<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i> Gesamt UE NA vs. NA HR von 0,37 [0,14; 0,95]; p=0,0379
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 7,59 vs. 15,64 Monate HR=1,54 [1,29; 1,85]; p<0,0001
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,12 [0,03; 0,53]; p=0,0050
<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,09 [0,01; 0,73]; p=0,0244
<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) NA vs. NA HR=0,33 [0,11; 0,93]; p=0,0358

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
Statistisch signifikante PT
<p>SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> – PT <i>Bronchitis</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,54 [1,04; 2,29]; p=0,0309</p>
<p>SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> – PT <i>Pneumonie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,55 [1,04; 2,32]; p=0,0322</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Neutropenie</i> Gesamt UE 9,69 vs. 16,76 Monate HR=1,46 [1,21; 1,75]; p<0,0001</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Thrombozytopenie</i> Gesamt UE 44,12 Monate vs. NA HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> – PT <i>Leukopenie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,16 [1,15; 4,06]; p=0,0168</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> – PT <i>Mundtrockenheit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,15 [1,18; 14,56]; p=0,0264</p>
<p>SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Erythem an der Injektionsstelle</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,42 [1,26; 9,27]; p=0,0157</p>
<p>SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Schüttelfrost</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,10 [1,17; 14,39]; p=0,0278</p>
<p>SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> – PT <i>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=0,40 [0,17; 0,98]; p=0,0461</p>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<p>SOC <i>Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=2,59 [1,01; 6,62]; p=0,0471</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,52 [1,07; 2,16]; p=0,0182</p>
<p>SOC <i>Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=1,60 [1,16; 2,20]; p=0,0043</p>
<p>SOC <i>Herzkrankungen – PT Sinustachykardie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=4,71 [1,03; 21,53]; p=0,0455</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie</i> Gesamt UE NA vs. NA HR=3,35 [1,46; 7,68]; p=0,0044</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 12,22 vs. 24,90 Monate HR=1,47 [1,20; 1,79]; p=0,0002</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005</p>
<p>SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) NA vs. NA HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377</p>
<p>SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie</i> Schwerwiegende UE NA vs. NA HR=1,76 [1,04; 2,99]; p=0,0360</p>
UE von besonderem Interesse
<p><i>sARR und IRR</i> Gesamt UE NA 6,0%</p>

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)
Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)
<i>sARR und IRR</i> <i>Schwerwiegende UE</i> NA 1,1%
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> <i>Gesamt UE</i> NA 5,4%
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>Gesamt UE</i> 1,61 vs. 9,23 Monate HR=1,38 [1,16; 1,64]; p=0,0002
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 8,31 vs. 15,77 Monate HR=1,52 [1,27; 1,82]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Zytopenie</i> <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> NA vs. NA HR=0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0069
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> <i>Gesamt UE</i> 8,54 vs. 14,75 Monate HR=1,47 [1,23; 1,77]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 10,28 vs. 22,14 Monate HR=1,49 [1,23; 1,80]; p<0,0001
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Gesamt UE</i> 44,12 Monate vs. NA HR=1,52 [1,20; 1,93]; p=0,0004
<i>PT-Aggregation Thrombozytopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA HR=1,76 [1,28; 2,42]; p=0,0005
<i>PT-Aggregation Lymphopenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA HR=3,25 [1,07; 9,89]; p=0,0377
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe oben)</i> <i>Gesamt UE</i> 5,29 vs. 6,77 Monate HR=1,22 [1,04; 1,44]; p=0,0173
<i>PT-Aggregation COVID-19</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA HR=2,18 [1,00; 4,74]; p=0,0497

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie PERSEUS (D-VRd vs. VRd)**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert zum 1. Datenschnitt (01.08.2023)**

Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason; vs.: versus; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; HR: Hazard Ratio; Abkürzungen: D-VRd: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar; vs: versus; HR: Hazard Ratio; CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); OR: Odds Ratio; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core – 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); sARR: Systemische Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung (systemic Administration-Related Reaction); IRR: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Injektion (Infusion-Related Reactions).

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 4.4.3 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 4-195: 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 geeignet sind	<u>Teilsequenz:</u> Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Gesamtsequenz:</u> 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

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.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Nolte S, Waldmann A, Liegl G, Petersen M, Groenvold M, Rose M. *Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany*. European Journal of Cancer. 2020;137:161-70.
2. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY2004 GRIFFIN. Finaler Datenschnitt*. 2024.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der 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: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
4. Der Arzneimittelbrief. *Daratumumab in der medikamentösen Kombinationstherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten nach autologer Blutstammzell-Transplantation [CME]*. Jg 58, S 13; Ausgabe 02 2024.
5. Mai EK, Goldschmidt H, Miah K, Bertsch U, Besemer B, Hänel M, et al. *Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial*. The Lancet Haematology. 2024;11(2):e101-e13.
6. Stadtmauer EA. *Antibody-Based Therapy for Transplantation-Eligible Patients with Multiple Myeloma*. N Engl J Med. 2024;390(4):368-9.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2021;32(3):309-22.
8. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. 2024 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3649/VerfO_2024-04-04_2024-06-20_iK_2024-11-08.pdf.
9. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung. Stand: Oktober 2024*. 2024.
10. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-052: Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms. Datum: 12. Juli 2018*. 2018.
11. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-332: Ciltacabtagene Autoleucel (JNJ-68284528) zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Datum: 1. Februar 2022*. 2021.
12. Lefebvre C GJ, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. Cochrane 2024.

13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
14. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. Dossiererstellung. Datenbanken zur Suche in Studienregistern*. 2024 [Abgerufen am: 07.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittelrichtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>.
15. BMJ. Bundesministerium der Justiz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Stand: 19.7.2023. 2023 [Abgerufen am: 22.05.2024]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
16. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom 2018* [updated Mai 2018] Abgerufen am: 14.11.2024]. www.onkopedia.com.
18. EMA. Europäische Arzneimittel-Agentur. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products*. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2019. Stand: 18. November 2023 2023 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
19. FDA. Food and Drug Administration. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018* 2018 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
20. Chavda SJ, Yong K. *Multiple myeloma*. Br J Hosp Med (Lond). 2017;78(2):C21-C7.
21. 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: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
22. Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma*. BMC Cancer. 2013;13:122.
23. 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)*. Datum: 16. Mai 2024. 2024 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10498/2024-05-16-AM-RL-XII-Daratumumab-D-1014-TrG.pdf>.
24. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2006;20(9):1467-73.

25. 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):4691-5.
26. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-9.
27. Goldschmidt H. *Multipler Myelom – bald heilbar?* Der Internist. 2021;62(5):562-70.
28. Mateos MV, Nooka AK, Larson SM. *Moving Toward a Cure for Myeloma*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1-12.
29. Universitätsklinikum Freiburg. *14th MULTIPLE MYELOMA MEETING Is cure possible in MM?* 2023.
30. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Stand: 30.11.2023. 2023 [Abrufdatum: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7208/2023_11_30_Modul4A_Daratumumab.pdf.*
31. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2024;25(8):1003-14.
32. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report: Part 1. Study of Daratumumab (JNJ-54767414 [HuMax[®] CD38]) in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Cassiopeia. Protocol 54767414MMY3006; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 12 March 2019. 2019.*
33. Avet Loiseau H, Sonneveld P, Moreau P, Offner F, van der Velden VHJ, Caillot D, et al. *Daratumumab (DARA) with Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in Transplant-Eligible Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Analysis of Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Cassiopeia Part 1 and Part 2*. Blood. 2021;138(Supplement 1):82-.
34. 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):3073-9.
35. 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.
36. Paiva B, Puig N, Garcia-Sanz R, San Miguel JF, Grupo Espanol de Mieloma/Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatias Malignas cooperative study g. *Is this the time to introduce minimal residual disease in multiple myeloma clinical practice?* Clin Cancer Res. 2015;21(9):2001-8.
37. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-68.
38. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Der Onkologe. 2014;20(3):250-6.
39. Landgren O, Gormley N, Turley D, Owen RG, Rawstron A, Paiva B, et al. *Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: Lessons learned*

- at FDA-NCI roundtable symposium. American Journal of Hematology. 2014;89(12):1159-60.
40. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. *Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible.* Haematologica. 2024;109(8):2420-35.
 41. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, Fenk R, Nievergall E, Tichy D, et al. *Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial.* Lancet Haematol. 2022;9(11):e810-e21.
 42. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019. Datum: 6. Mai 2014* 2014.
 43. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L Valuation: Standard value sets. Abgerufen am: 28.07.2023* 2021 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/>.
 44. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L.* Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
 45. 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: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf.
 46. 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):416-29.
 47. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2017 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Avelumab. Datum: 2. Januar 2018* 2018 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf.
 48. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group.* Ann Med. 2001;33(5):337-43.
 49. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Ivacaftor. Datum: 15. November 2012* 2012 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
 50. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. Updated September 2019.* 2019. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
 51. König HH, Ulshofer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-15.

52. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
53. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
54. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Datum: 18. März 2022 2022 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf.
55. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1060 Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2021 [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-98_niraparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
56. Fayers PM AN BK, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
57. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. Dossiererstellung. Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung*. 2023 [Abgerufen am 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
58. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
59. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group*. Br J Haematol. 1996;92(3):604-13.
60. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. J Clin Epidemiol. 1997;50(4):441-50.
61. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*. Eur J Cancer. 2007;43(11):1670-8.
62. Janssen Research & Development, LLC. *Statistical Analysis Plan. 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. Protocol EMN17/54767414MMY3014; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 31 August 2023 2023.*
63. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report. 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. PERSEUS. Study Number: EMN17/54767414MMY3014; Study Phase: 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 09 January 2024. 2024.*
64. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3014 PERSEUS. Datenschnitt August 2023. Gesamtsequenz. 2024.*
65. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3014 PERSEUS. Datenschnitt August 2023. Teilsequenz. 2024.*
66. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy JD, Jr., Crowley J, Barlogie B. *Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols.* Br J Haematol. 2009;145(1):134-7.
67. Shah UA, Whiting K, Devlin S, Ershler R, Kanapuru B, Lee DJ, et al. *Extreme body mass index and survival in newly diagnosed multiple myeloma patients.* Blood Cancer J. 2023;13(1):13.
68. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco A, Jong PE, et al. *Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.* Kidney International Supplements. 2013;3:1-150.
69. Sonneveld P, Dimopoulos Meletios A, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. *Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* New England Journal of Medicine. 2024;390(4):301-13.
70. EMN. European Myeloma Network B.V. *ClinicalTrials.gov. NCT03710603. 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 2022* [Abgerufen am: 07.11.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03710603>.
71. EMN. European Myeloma Network. *EU Clinical Trials Register. EudraCT Number: 2018-002992-16. 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 2019* [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002992-16/DE>.
72. EMN. European Myeloma Network Stichting. *CTIS. Clinical Trials Information System. 023-506125-10-00 - EMN1754767414MMY3014 - A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Eligible for High-dose Therapy - EMN17/54767414MMY3014 - Ongoing, recruitment ended.* Abgerufen am: 11.11.2024 2024. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506125-10-00>.
73. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol EMN17/54767414MMY3014; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). AMENDMENT 5. Date: 28 February 2024. 2024.*
74. 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 2023* [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02874742>.
75. 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 2024* [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901963>.
76. SWOG Cancer Research Network. *ClinicalTrials.gov. NCTNCT04071457. S1803, Phase III Study of Daratumumab/rHuPH20 (NSC-810307) + Lenalidomide or Lenalidomide as Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma (MM) Using Minimal Residual Disease to Direct Therapy Duration (DRAMMATIC Study) 2024* [Abgerufen am: 14.11.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04071457>.
77. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, Kaufman JL, Reeves B, Rodriguez C, et al. *Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(10):e825-e37.*
78. Badros AZ, Foster L, Anderson LD, Jr., Chaulagain CP, Pettijohn EM, Cowan AJ, et al. *Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. Blood. 2024.*
79. Janssen Research & Development, LLC. *120-Day Safety Update. Daratumumab SC, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) in Adult Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who are Eligible for Autologous Stem Cell Transplant. Study Number: EMN17/54767414MMY3014; Study Phase: 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 26 April 2024. 2024.*
80. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol. 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. Protocol EMN17/54767414MMY3014; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 9 July 2018. 2018.*
81. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints. Biometrics. 1999;55(4):1188-92.*

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.10.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	713
2	Darzalex.mp.	31
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	31
4	(dalinvi or darasarex).mp.	0
5	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	37
6	945721-28-8.mp.	49
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	714
8	exp Multiple Myeloma/	2498
9	exp Plasmacytoma/	86
10	(multiple* adj1 myelom*).mp.	6542
11	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	35
12	myelomatos#s.mp.	36
13	(kahler* adj1 (disease* or morbus)).mp.	24
14	plasm##ytom*.mp.	346
15	MM.ti.ab.	69819
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	74116
17	7 and 16	660
18	remove duplicates from 17	328

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2024 (12) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (13)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	1886
2	Darzalex.mp.	27
3	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	2
4	(dalinvi or darasarex).mp.	0
5	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	2
6	945721-28-8.mp.	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1886
8	exp Multiple Myeloma/	49831
9	exp Plasmacytoma/	8949
10	(multiple* adj1 myelom*).mp.	64405
11	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2481
12	myelomatos#s.mp.	785
13	(kahler* adj1 (disease* or morbus)).mp.	235
14	plasm##ytom*.mp.	12304
15	MM.ti.ab.	788956
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	845122
17	7 and 16	1428
18	exp randomized controlled trial/	624369
19	controlled clinical trial.pt.	95615
20	randomized.ab.	663236
21	placebo.ab.	252376
22	clinical trials as topic.sh.	203486
23	randomly.ab.	443422
24	trial.ti.	319363
25	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1632066
26	exp animals/ not humans.sh.	5264479
27	25 not 26	1503991
28	randomized controlled trial.pt.	622729

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2024 (12) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (13)	
29	randomized.mp.	1094388
30	placebo*.mp.	275169
31	28 or 29 or 30	1178684
32	17 and 27	205
33	17 and 31	171
34	32 or 33	224
35	limit 34 to (english or german)	221
36	remove duplicates from 35	219

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (13)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	daratumumab/	8054
2	Daratumumab.mp.	8340
3	Darzalex.mp.	229
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	10
5	(dalinvi or darasarex).mp.	0
6	(hlx 15 or hlx-15 or hlx15 or jnj 54767414 or jnj-54767414 or jnj54767414).mp.	1
7	945721-28-8.rn.	7825
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	8344
9	exp multiple myeloma/	105082
10	exp plasmacytoma/	14484
11	(multiple* adj1 myelom*).mp.	115052
12	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1685
13	myelomatos#s.mp.	536

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.05.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (13)	
14	(kahler* adj1 (disease* or morbus)).mp.	113
15	plasm##ytom*.mp.	17496
16	MM.ti.ab.	1109934
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1194270
18	8 and 17	6369
19	random*.tw.	2126928
20	placebo*.mp.	546778
21	double-blind*.tw.	256470
22	19 or 20 or 21	2412575
23	18 and 22	916
24	23 not Medline.cr.	905
25	limit 24 to (english or german)	902
26	remove duplicates from 25	672

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.10.2024
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR (HUMAX CD38) OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR DALINVI OR DARASAREX OR (HLX 15) OR HLX-15 OR HLX15 OR (JNJ 54767414) OR JNJ-54767414 OR JNJ54767414 OR 945721-28-8 [<i>Other Terms</i>]
Treffer	372

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.10.2024
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR (HUMAX CD38) OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 OR DALINVI OR DARASAREX OR (HLX 15) OR HLX-15 OR HLX15 OR (JNJ 54767414) OR JNJ-54767414 OR JNJ54767414 OR 945721-28-8 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	117

Studienregister	<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	02.10.2024
Suchstrategie	DARATUMUMAB, DARZALEX, (HUMAX CD38), HUMAX-CD38, HUMAXCD38, DALINVI, DARASAREX, (HLX 15), HLX-15, HLX15, (JNJ 54767414), JNJ-54767414, JNJ54767414, 945721-28-8 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	50

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP verzichtet werden (14).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Joseph, NS, Kaufman JL, Gupta VA, Hofmeister CC, Dhodapkar MV, Boise LH, DiCamillo SM, Roberts D, Nooka AK, Lonial S. Quadruplet therapy for newly diagnosed myeloma: comparative analysis of sequential cohorts with triplet therapy lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) versus daratumumab with RVD (DRVd) in transplant-eligible patients. Blood cancer journal. 2024;14(1):159	Intervention
2	Chari A, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Bumma, N, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Pei H, Cortoos A, Patel S, Lin TS, Voorhees PM, Usmani SZ, Richardson PG. Daratumumab in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of clinically relevant subgroups in GRIFFIN. Blood cancer journal. 2024;14(1):107	Intervention
3	Nooka AK, Kaufman JL, Rodriguez C, Jakubowiak A, Efebera Y, Reeves B, Wildes TM, Holstein SA, Anderson LD Jr, Badros A, Shune L, Chari A, Pei H, Cortoos A, Patel S, Lin TS, Voorhees PM, Usmani SZ, Richardson PG. Post hoc analysis of daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in Black patients from final data of the GRIFFIN study. British journal of haematology. 2024;204(6), 2227	Publikationstyp
4	Silbermann R, Laubach J, Kaufman JL, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Bumma, N, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Gries KS, Pei H, Cortoos A, Patel S, Lin TS, Voorhees PM, Usmani, SZ, Richardson PG. Health-related quality of life in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone: Patient-reported outcomes from GRIFFIN. American journal of hematology. 2024;99(7):1257	Intervention
5	Sborov DW, Baljevic M, Reeves B, Laubach J, Efebera YA, Rodriguez, C, Costa LJ, Chari A, Silbermann R, Holstein SA, Anderson LD Jr, Kaufman JL, Shah N, Pei H, Patel S, Cortoos A, Bartlett JB, Vermeulen J, Lin TS, Voorhees PM, Richardson PG. Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: Analysis of vascular thrombotic events in the GRIFFIN study. British journal of haematology. 2022;199(3):355	Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
6	Voorhees PM, Rodriguez C, Reeves B, Nathwani N, Costa LJ, Lutska Y, Bobba Pa, Hoehn D, Pei H, Ukropec J, Qi M, Lin TS, Richardson PG. Daratumumab plus RVd for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN. Blood advances. 2021;5(4):1092	Intervention
7	Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani, N, Shah N, Efebera YA, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Murphy S, Lutska Y, Pei H, Ukropec J, Vermeulen J, de Boer C, Hoehn D, Lin TS, Richardson PG. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;136(8):936	Intervention
8	Stirrups R. Daratumumab for untreated multiple myeloma. The Lancet. Oncology 2018;19(2):e80	Publikationstyp
9	Baker H. Daratumumab improves survival in multiple myeloma. The Lancet. Oncology. 2016;17(11):e480	Publikationstyp
10	Das M. Daratumumab combination prolongs myeloma survival. The Lancet. Oncology 2016;17(10):e422	Publikationstyp
11	Htut TW, Thein KZ, Lawrie A, Tighe J, Preston G. Efficacy of daratumumab combination regimen in patients with multiple myeloma: A combined analysis of phase III randomized controlled trials. EJHaem. 2020;1(1):262	Intervention
12	Landgren O., Prior TJ., Masterson T, Heuck C, Bueno OF, Dash AB, Einsele H, Goldschmidt H, Knop S, Li C, Mellqvist U-H, McFadden I, Oprea C, Ross JA, Talpes M, Hydren JR, Ahlstrom JM, Kazandjian D, Weinhold N, Zhang R, Stetler-Stevenson M, Marti G, Devlin SM. EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. Blood. 2024;144(4):359	Publikationstyp
13	Boccardo M. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104. The Lancet Haematology. 2017;4(9):e404	Publikationstyp
14	Rodriguez-Otero P, Moreau P, Dimopoulos MA, Beksac M, Perrot A, Broijl A, Gay F, Mina R, Van De Donk NWCJ, Schjesvold F, Delforge M, Einsele H, Spencer A, Lonergan S, Vieyra D, Sitthi-Amorn A, Carson RL, Blade J, Boccardo M, Sonneveld P. Daratumumab (DARA) + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) in transplant-eligible (TE) patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): analysis of minimal residual disease (MRD) in the PERSEUS trial. JCO. 2024; 42:7502-7502	Publikationstyp
15	Nooka AK, Kaufman JL, Rodriguez C, Jakubowiak A, Efebera Y, Reeves B, Wildes T, Holstein SA, Anderson LD, Badros A, Shune L, Chari A, Pei H, Cortoos A, Patel S, Lin TS, Richardson PG, Voorhees P. A plain language summary of daratumumab plus lenalidomide/bortezomib/dexamethasone in transplant-eligible Black patients with newly diagnosed multiple myeloma in the GRIFFIN study. Future Oncology. 2022;18(40):4443	Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
16	Sonneveld P, Broijl A, Gay F, Boccadoro M, Einsele H, Blade J, Dimopoulos MA, Delforge M, Spencer A, Hajek R, Schjesvold F, Lonergan S, Smith E, Carson RL, Crist W, Garvin WS, Vermeulen J, Moreau P. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): a multicenter, randomized, phase III study (PERSEUS). Journal of Clinical Oncology. 2019;37:15	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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT05308654	AbbVie. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Receiving Oral ABBV-453 Tablets. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05308654	Population
2	NCT03314181	AbbVie. 2024 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03314181	Population
3	NCT04895410	AbbVie. . ClinicalTrials.gov: Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous (IV) Lenzoparlimab With or Without Oral/IV Dexamethasone and in Combination With Oral/IV/Subcutaneous Anti-Myeloma Regimens in Adult Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895410	Intervention
4	NCT04956302	Abdullah K. 2024 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956302	Population
5	NCT03841565	Academic and Community Cancer Research United. 2022 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03841565	Population
6	NCT04756401	Academic and Community Cancer Research United. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Daratumumab, Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk, Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04756401	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT04139304	AIDS Malignancy Consortium. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab and Dose-Adjusted EPOCH in Plasmablastic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04139304	Population
8	NCT05776940	Air Force Military Medical University C. . ClinicalTrials.gov: Probiotic Supplementation Reduces Gastrointestinal Symptoms During the Therapy and Improves Therapeutic Response in AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776940	Population
9	NCT04304144	Alexion Pharmaceuticals I. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304144	Population
10	NCT05486481	Alfred Chung MD. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Daratumumab, and Dexamethasone for Systemic Light-Chain Amyloidosis With Translocation (11. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05486481	Population
11	NCT06149910	All4Cure. 2024 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Uptake and Utility of Clinical Pathways for Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06149910	Studientyp
12	NCT05408026	Alliance Foundation. 2023 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Study of Combination POM, BTZ, Low-Dose DEX, and DARA (PVD-DARA) in Patients With RRMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05408026	Population
13	NCT04009109	Alliance Foundation. 2024 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04009109	Population
14	NCT03158688	Amgen. 2024 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03158688	Population
15	NCT05555329	Amsterdam UMC IV. 2022 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Alternative Dosing Scheme of Pomalidomide 4 mg Every Other Day Versus Pomalidomide 2 mg and 4 mg Every Day. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555329	Intervention
16	NCT02751255	Amsterdam UMC IV. 2023 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02751255	Intervention
17	NCT03184194	Amsterdam UMC IV. 2024 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03184194	Intervention
18	NCT05641324	Anaveon AG. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Study of ANV419 Alone or in Combination With Approved Treatments in Patients With Multiple Myeloma (OMNIA-2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05641324	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT03207542	Anderson Cancer Center MD. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03207542	Population
20	NCT03067571	Anderson Cancer Center MD. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03067571	Population
21	NCT03473730	Anderson Cancer Center MD. 2024 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer or Metastatic Kidney Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03473730	Population
22	NCT03177460	Anderson Cancer Center MD. 2024 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab or FMS Inhibitor JNJ-40346527 Before Surgery in Treating Patients With High-Risk, Resectable Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03177460	Population
23	NCT03035357	Anderson Cancer Center MD. 2024 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03035357	Population
24	NCT03283917	Anderson Cancer Center MD. 2024 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03283917	Population
25	NCT03622775	Anderson Cancer Center MD. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Participants With Relapsed Multiple Myeloma After Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03622775	Population
26	NCT03763162	Anderson Cancer Center MD. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03763162	Population
27	NCT04176718	Andrew Yee MD. 2024 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176718	Intervention
28	NCT04942067	Ascentage Pharma Group Inc.. . ClinicalTrials.gov: APG-2575 in Combination With Novel Therapeutic Regimens in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04942067	Population
29	NCT05054478	Assistance Publique - H ⁺ pitaux de Paris. 2021 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Primary Plasma Cell Leukemia: a Prospective Phase 2 Study Incorporating Daratumumab to Chemotherapy and Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05054478	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT05114109	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Type I Cryoglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114109	Population
31	NCT05203003	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. 2022 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Prospective Evaluation of the Prognostic Impact of Measurable Residual Disease (MRD) Within a Phase III Study Comparing a Fixed Duration Therapy Versus Continuous Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Requiring a First Salvage Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05203003	Population
32	NCT04024384	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab as Maintenance After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation From HLA-identical or Haploidentical Family Donor in the Treatment of Refractory or Relapsed Multiple Myeloma: a Phase 2 Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04024384	Population
33	NCT04204980	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. . ClinicalTrials.gov: Desensitization in Kidney Allograft Using Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04204980	Population
34	NCT03836014	Assistance Publique - H ^a pitaux de Paris. . ClinicalTrials.gov: Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836014	Population
35	NCT04223661	Attaya S. . ClinicalTrials.gov: Frailty Score-guided Dosing of Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab Induction Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223661	Intervention
36	NCT06142396	Augusta University. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Dara-CyBorD in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with Renal Failure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06142396	Intervention
37	NCT03992170	Azienda Ospedaliera Univ. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) Patients in >VGPR/MRD-positive. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992170	Intervention
38	NCT06107738	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Iberdomide and Daratumumab as Maintenance Therapy After an Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06107738	Intervention
39	NCT05300451	Barry AB. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in HLA Desensitization Prior to Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300451	Intervention
40	NCT06297681	Beijing Chao YH. . ClinicalTrials.gov: Combination of Daratumumab and BD Regimen and Dapagliflozin in the Treatment of M-protein Related Cardiac Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297681	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT05974969	Biocad. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the PK, PD, Safety and Immunogenicity of Single IV Infusion of BCD-264 and Darzalex in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05974969	Intervention
42	NCT06296121	Biocad. . ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy and Safety of Monotherapy With BCD-264 and Darzalex in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06296121	Population
43	NCT02841033	Boston Medical Center. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02841033	Population
44	NCT06483139	Brigham and Women's Hospital. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Novel Treatments in Improving Renal Outcomes in Light Chain Cast Nephropathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483139	Population
45	NCT06549634	Brigham and Women's Hospital. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Biomarkers of AKI in Patients Receiving Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549634	Intervention
46	NCT03098550	Bristol-Myers S. 2021 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Pancreatic, Non-Small Cell Lung or Triple Negative Breast Cancers, That Have Advanced or Have Spread. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03098550	Population
47	NCT02488759	Bristol-Myers S. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02488759	Population
48	NCT02060188	Bristol-Myers S. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab Alone or Nivolumab Combination Therapy in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02060188	Population
49	NCT01592370	Bristol-Myers S. 2024 Aug 29. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01592370	Intervention
50	NCT03899155	Bristol-Myers S. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Pan Tumor Rollover Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899155	Intervention
51	NCT02320058	Bristol-Myers S. . ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02320058	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT06182774	Canadian Cancer Trials Group. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Fixed Duration vs Continuous Daratumumab in Transplant Ineligible Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06182774	Population
53	NCT03697629	Canadian Myeloma Research Group. 2022 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of an Accelerated Infusion Rate of Daratumumab in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697629	Population
54	NCT03215524	Canadian Myeloma Research Group. 2023 Aug 4. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03215524	Intervention
55	NCT04667663	Cancer T. 2023 Nov 27. ClinicalTrials.gov: CPD-DARA in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04667663	Population
56	NCT05896228	Carl Ola Landgren MP. . ClinicalTrials.gov: Iberdomide, Daratumumab, Carfilzomib, and Dexamethasone (Iber-KDd) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896228	Population
57	NCT06100237	Carl Ola Landgren MP. . ClinicalTrials.gov: Teclistamab or Talquetamab in Combination With Daratumumab for High-Risk Smoldering Myeloma (REVIVE Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06100237	Population
58	NCT02807454	Celgene. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807454	Population
59	NCT01946477	Celgene. 2023 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01946477	Population
60	NCT03989414	Celgene. 2024 Mai 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989414	Intervention
61	NCT06232707	Celgene. 2024 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Alnuctamab Compared to Standard of Care Regimens in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06232707	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	NCT02773030	Celgene. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability, Drug Levels, and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02773030	Intervention
63	NCT04975997	Celgene. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975997	Population
64	NCT03000452	Celgene. . ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03000452	Population
65	NCT03651128	Celgene. . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651128	Population
66	NCT04151667	Center and Research Institute HLMC. 2024 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Based Response Adapted Therapy for Older Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04151667	Intervention
67	NCT05887206	Centre Hospitalier Univ. 2023 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Corneal Toxicity in Patients Treated by Belantamab Mafodotin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887206	Intervention
68	NCT04810754	Charite University BG. . ClinicalTrials.gov: An Open Label Study to Evaluate Daratumumab in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04810754	Population
69	NCT06358638	Children's National Research Institute. 2024 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Sickle Cell Disease Transplant Using a Nonmyeloablative Approach for Patients With Anti-donor Red Cell Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06358638	Population
70	NCT05363111	City of Hope Medical Center. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (111Indium/225Actinium-DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05363111	Population
71	NCT06287944	City of Hope Medical Center. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: 225Ac-DOTA-Anti-CD38 Daratumumab Monoclonal Antibody With Fludarabine, Melphalan and Total Marrow and Lymphoid Irradiation as Conditioning Treatment for Donor Stem Cell Transplant in Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287944	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	NCT03346135	City of Hope Medical Center. 2024 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03346135	Intervention
73	NCT03311828	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Copper 64Cu-DOTA-Daratumumab Positron Emission Tomography in Diagnosing Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03311828	Population
74	NCT03591744	City of Hope Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Participants With Plasma Cell Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03591744	Population
75	NCT04280328	Corvus Pharmaceuticals I. . ClinicalTrials.gov: Study of Ciforadenant in Combination With Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280328	Population
76	NCT03187262	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Nov 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03187262	Population
77	NCT03236428	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03236428	Population
78	NCT05004259	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: The Safety of Repurposing Daratumumab for Relapsed or Refractory Autoimmune Antibody Mediated Hemolytic Anemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004259	Population
79	NCT05289687	Eastern Cooperative Oncology Group. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in T Cell ALL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05289687	Population
80	NCT03937635	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Treating Patients With High-Risk Smoldering Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03937635	Population
81	NCT04566328	ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Testing the Use of Combination Therapy in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma, the EQUATE Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04566328	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
82	NCT03942224	Emory University. 2024 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03942224	Intervention
83	NCT04352205	Emory University. 2024 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-Based Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Kidney Failure. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04352205	Intervention
84	NCT05205252	Epizyme I. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Participants With Blood Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05205252	Intervention
85	NCT04614636	Fate T. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: FT538 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614636	Intervention
86	NCT05182073	Fate T. 2024 Aug 2. ClinicalTrials.gov: FT576 in Subjects With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05182073	Intervention
87	NCT06252792	FengYan J. 2024 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dara-PD in the Treatment of Patients With First Relapse of Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06252792	Population
88	NCT06099912	FengYan J. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Individualized Dynamic Frailty-tailored Therapy (DynaFiT) in Elderly Patients With NDMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06099912	Intervention
89	NCT03095118	Fernando F. 2022 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095118	Population
90	NCT05913596	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Sep 14. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of CD38 Monoclonal Antibody Monotherapy for CaAMR in Renal Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05913596	Population
91	NCT04124497	Fondazione EMN. 2024 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Trial for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04124497	Population
92	NCT04251065	Fondazione IL. 2022 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin in pt R/R CD38+ PTCL-NOS, AITL and TFH. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04251065	Intervention
93	NCT04915248	Fondazione IL. 2024 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Combined Treatment of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in PBL Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04915248	Population
94	NCT04895917	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Pomalidomide in Previously Treated Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04895917	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	NCT06541860	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Revlimid Refractory MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06541860	Population
96	NCT05835726	Fondazione Policlinico Univ. 2023 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-containing Induction Effects on Stem Cells Mobilization, collection and Engraftment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05835726	Intervention
97	NCT04466475	Fred Hutchinson Cancer Center. 2024 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04466475	Intervention
98	NCT04579523	Fred Hutchinson Cancer Center. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: ²¹¹ At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579523	Intervention
99	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2022 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734198	Population
100	NCT05559788	Fu c. 2022 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Real-World Use of Selinexor, Daratumumab and Dexamethasone in Chinese Patients With Multiple Myeloma at First Relapse. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559788	Population
101	NCT04045028	Genentech I. 2023 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Preliminary Activity of Tiragolumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045028	Population
102	NCT05243342	Genentech I. 2024 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05243342	Population
103	NCT05646836	Genentech I. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb24306 in Combination With Cevostamab in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646836	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	NCT04910568	Genentech I. 2024 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04910568	Population
105	NCT04824794	Genmab. 2024 Sep 4. ClinicalTrials.gov: GEN3014 Safety Trial in Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04824794	Population
106	NCT06015724	Georgetown University. 2024 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Anti-CD38 Antibody With KRAS Vaccine and Anti-PD-1 Antibody in Subjects With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06015724	Population
107	NCT06046287	Georgetown University. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Polyneuropathy Associated With MGUS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06046287	Population
108	NCT04892446	Gilead S. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study of Magrolimab Combinations in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892446	Population
109	NCT04246047	GlaxoSmithKline. . ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04246047	Population
110	NCT04288765	Grupo Cooperativo de Hemopat+ías Malignas. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04288765	Intervention
111	NCT03792620	Grupo de Estudos Multicentricos em Onco-Hematologia. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Intensified Treatment to Eligible MM New Patients CTD-Dara Induction, Follow by Dara Consolidation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03792620	Intervention
112	NCT06253637	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell' Adulto. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in VHR T-ALL Treated According to the ALL National Treatment Program. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253637	Population
113	NCT04661137	Hackensack MH. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Selinexor, in Combination With Carfilzomib, Daratumumab or Pomalidomide in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661137	Intervention
114	NCT04700176	Hackensack MH. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With Pomalidomide, Dexamethasone, and All-Transretinoic Acid in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700176	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
115	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2018 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03746652	Population
116	NCT05280275	Hellenic Society of Hematology. . ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant Ineligible. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280275	Intervention
117	NCT05581875	Hellenic Society of Hematology. . ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581875	Population
118	NCT03475628	Hellenic Society of Hematology. . ClinicalTrials.gov: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03475628	Population
119	NCT03450057	Hellenic Society of Hematology. . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03450057	Population
120	NCT05065970	HI B. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of the Human Anti-CD38 Antibody Felzartamab (MOR202) in IgA Nephropathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065970	Population
121	NCT04814615	Hoag Memorial HP. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Diagnostic Study of CD38-Targeted ImmunoPET of Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04814615	Intervention
122	NCT03068351	Hoffmann-La R. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Study of Bromodomain and Extra-Terminal Protein (BET) Inhibitor RO6870810 as Mono- and Combination Therapy in Advanced Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03068351	Intervention
123	NCT02431208	Hoffmann-La R. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02431208	Intervention
124	NCT06055075	Hoffmann-La R. 2024 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Forintamig-Based Treatment Combinations in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055075	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
125	NCT03837509	Incyte Corporation. . ClinicalTrials.gov: INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837509	Population
126	NCT06119685	Indapta Therapeutics I. . ClinicalTrials.gov: IDP-023 as a Single Agent and in Combination With Antibody Therapies in Patients With Advanced Hematologic Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06119685	Population
127	NCT05832216	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Patients With Aplastic Anemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05832216	Population
128	NCT05849740	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2023 Mai 24. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study of Cluster of Differentiation 38 (CD38) Monoclonal Antibody Combined Corticosteroid in Acquired Hemophilia A. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849740	Population
129	NCT05888870	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: ITI Using SCT800 Alone or Combining Daratumumab in Hemophilia A Adolescents and Adults With High Titer Inhibitor. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05888870	Population
130	NCT06570915	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for T Cell ALL With MRD-positive After Standard Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570915	Population
131	NCT05562882	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. . ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Assess Safety and Efficacy of Daratumumab in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05562882	Population
132	NCT06158269	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. . ClinicalTrials.gov: DVRd in the Treatment of Patients With Newly Diagnosed Double-hit Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06158269	Intervention
133	NCT02541383	Intergroupe Francophone dM. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02541383	Intervention
134	NCT03289299	International Myeloma Foundation. . ClinicalTrials.gov: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03289299	Population
135	NCT02970747	iOMEDICO AG. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study of Kyprolis-½ in Combination With Revlimid-½ and Dexamethasone or Dexamethasone Alone or in Combination With Darzalex-½ and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970747	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
136	NCT05284591	iOMEDICO AG. 2024 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study to Evaluate Patient and Healthcare Provider Satisfaction of Daratumumab Use in the Treatment of First-line Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone (DRd) Multiple Myeloma Patients in Germany Depending on Application Route (sc or iv). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284591	Intervention
137	NCT05954780	iOMEDICO AG. 2024 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Selinexor (Nexpvio-½) (SVd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954780	Population
138	NCT06170151	IRCCS SR. . ClinicalTrials.gov: Role of 18F-FDG PET-CT for Assessing and Predicting Response to Daratumumab and for Prognosis With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170151	Intervention
139	NCT05704400	Istituto GG. . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Anti-CD20 Ab Associated With Anti-CD38 in the Childhood Multidrug Dependent and Resistant Nephrotic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704400	Population
140	NCT02116569	Janssen Pharmaceutical KK. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02116569	Population
141	NCT02918331	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Japanese Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02918331	Population
142	NCT03242889	Janssen Pharmaceutical KK. 2023 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03242889	Population
143	NCT02497378	Janssen Pharmaceutical KK. . ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02497378	Population
144	NCT00574288	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax-½-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00574288	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
145	NCT01985126	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01985126	Population
146	NCT02413489	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02413489	Population
147	NCT02477891	Janssen Research & Development L. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477891	Population
148	NCT03320707	Janssen Research & Development L. 2019 Sep 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03320707	Population
149	NCT03023423	Janssen Research & Development L. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03023423	Population
150	NCT04264884	Janssen Research & Development L. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access for Administration of Daratumumab Subcutaneously (SC) in Participants Who Are Unable to Receive Intravenous (IV) Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04264884	Intervention
151	NCT02852837	Janssen Research & Development L. 2020 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Failed at Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02852837	Population
152	NCT02927925	Janssen Research & Development L. 2021 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927925	Population
153	NCT02874742	Janssen Research & Development L. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02874742	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
154	NCT03217812	Janssen Research & Development L. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217812	Population
155	NCT03412565	Janssen Research & Development L. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03412565	Intervention
156	NCT03234972	Janssen Research & Development L. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03234972	Population
157	NCT02195479	Janssen Research & Development L. 2024 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02195479	Intervention
158	NCT03901963	Janssen Research & Development L. 2024 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Minimal Residual Disease Positive After Frontline Autologous Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901963	Intervention
159	NCT02316106	Janssen Research & Development L. 2024 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02316106	Population
160	NCT03652064	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652064	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
161	NCT04181827	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181827	Population
162	NCT05455320	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Talquetamab in Combination With Daratumumab or in Combination With Daratumumab and Pomalidomide Versus Daratumumab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Returns After Treatment or is Resistant to Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455320	Population
163	NCT05572515	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572515	Population
164	NCT06550895	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ciltacabtagene Autoleucl and Talquetamab for the Treatment of Participants With High-Risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06550895	Intervention
165	NCT05438043	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438043	Intervention
166	NCT05250973	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants With Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05250973	Population
167	NCT06577025	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Sequences of Ciltacel, Talquetamab in Combination With Daratumumab and Teclistamab in Combination With Daratumumab Following Induction With Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Standard-risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06577025	Intervention
168	NCT04108195	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04108195	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
169	NCT05050097	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Talquetamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05050097	Intervention
170	NCT05552222	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tal-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552222	Intervention
171	NCT05083169	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083169	Population
172	NCT04722146	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Teclistamab With Other Anticancer Therapies in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722146	Intervention
173	NCT04586426	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586426	Population
174	NCT02252172	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02252172	Intervention
175	NCT04133636	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133636	Intervention
176	NCT03301220	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301220	Population
177	NCT06500884	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Preventive Treatments for Talquetamab-related Oral Toxicity. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06500884	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
178	NCT02076009	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02076009	Population
179	NCT03201965	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03201965	Population
180	NCT01615029	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01615029	Population
181	NCT02519452	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02519452	Population
182	NCT01998971	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01998971	Intervention
183	NCT03357952	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-63723283, an Anti-programmed Death-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab, Compared With Daratumumab Alone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03357952	Population
184	NCT04121260	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 in Chinese Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04121260	Population
185	NCT03277105	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277105	Population
186	NCT03384654	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384654	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	NCT02136134	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02136134	Population
188	NCT03871829	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871829	Population
189	NCT03011034	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03011034	Population
190	NCT02951819	Janssen Scientific Affairs LLC. . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951819	Intervention
191	NCT03447808	Jennifer W. 2024 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03447808	Population
192	NCT06192979	Jin Lu MD. 2024 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Optimize First-line Treatment for AL Amyloidosis With t (11. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06192979	Population
193	NCT03768960	Johnson & Johnson Private Limited. 2022 Aug 16. ClinicalTrials.gov: A Study of DARZALEX (Daratumumab) In Indian Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, Whose Prior Therapy Included a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03768960	Population
194	NCT06615479	Juno Therapeutics I. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of BMS-986393 Versus Standard Regimens in Adult Participants With Relapsed or Refractory and Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma (QUINTESSENTIAL-2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06615479	Population
195	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics Inc. 2023 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02336815	Population
196	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343042	Intervention
197	NCT06413498	Kite AGC. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Anitocabtagene Autoleucl to Standard of Care Therapy in Participants with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06413498	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	NCT04052880	Larysa S. . ClinicalTrials.gov: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04052880	Population
199	NCT04070378	Marc LG. 2023 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04070378	Population
200	NCT04714372	Masonic Cancer Center UoM. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: FT538 in Combination With Daratumumab in AML Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04714372	Population
201	NCT03432741	Mayo C. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03432741	Population
202	NCT05654506	Mayo C. 2024 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Treatment of Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immune Deposits. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654506	Population
203	NCT04868838	Mayo C. 2024 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Daratumumab to Treat Active Lupus Nephritis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04868838	Population
204	NCT05497804	Mayo C. 2024 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Combination Treatment Therapy Approaches for the Treatment of High-Risk Multiple Myeloma, REACH Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497804	Intervention
205	NCT03012880	Mayo C. 2024 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03012880	Intervention
206	NCT05898646	Mayo C. 2024 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Maintenance Therapy for Improving Survival in Patients With Light Chain Amyloidosis, EMILIA Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898646	Population
207	NCT03477539	Mayo C. 2024 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03477539	Intervention
208	NCT04230304	Mayo C. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230304	Population
209	NCT01415882	Mayo C. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01415882	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
210	NCT06042725	Mayo C. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Venetoclax in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (Ven-Rd), Daratumumab and Dexamethasone (Ven-Dd), or Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone (Ven-DRd) for the Treatment of Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06042725	Intervention
211	NCT04892264	Mayo C. . ClinicalTrials.gov: Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892264	Intervention
212	NCT05392946	Mayo C. . ClinicalTrials.gov: Iberdomide, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma, IDEAL Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392946	Intervention
213	NCT03665155	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Jul 30. ClinicalTrials.gov: First-in- Human Imaging of Multiple Myeloma Using 89Zr-DFO-daratumumab, a CD38-targeting Monoclonal Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03665155	Intervention
214	NCT04467281	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: A Study of PET/CT Scans With the Radioactive Tracer 89Zr-DFO-Daratumumab in People With Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04467281	Intervention
215	NCT03490344	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03490344	Intervention
216	NCT05139225	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of TTI-622 in Combination With Daratumumab Hyaluronidase-fihj in People With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139225	Intervention
217	NCT03290950	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03290950	Intervention
218	NCT06083922	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Study of CyBorD (Cyclophosphamide, Bortezomib, Dexamethasone) Plus Daratumumab in People With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06083922	Intervention
219	NCT04497961	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Health-Related Quality of Life in People With Multiple Myeloma Receiving Daratumumab or Lenalidomide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497961	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
220	NCT03556332	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03556332	Population
221	NCT03221634	Merck Sharp & Dohme LLC. . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03221634	Population
222	NCT03619252	Minsk Scientific-Practical Center for Surgery TaH. 2022 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03619252	Intervention
223	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732703	Population
224	NCT06464991	Nanjing IASO Biotechnology Co. L. 2024 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of Eque-cel in Subjects With Len-refractory RRMM (FUMANBA-03). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06464991	Population
225	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 2024 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04210791	Population
226	NCT06376214	Nanjing University School of Medicine. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Patients With Light Chain Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06376214	Population
227	NCT03606577	Nantes University Hospital. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606577	Intervention
228	NCT06353022	Nantes University Hospital. 2024 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Minimal Residual Disease-based Strategy With T-Cell Redirector After Treatment With Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06353022	Intervention
229	NCT05749276	Nantes University Hospital. 2024 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Escalation of Doses of Daratumumab in Combination With Chemotherapy (Idarubicin and Cytarabine) in Patients of 60 Years Old or More With Adverse Risk Acute Myeloblastic Leukemia (AML) (DARALAM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05749276	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
230	NCT03701321	National Cancer Institute (. 2023 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701321	Population
231	NCT06169215	National Cancer Institute (. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Comparing the Combination of Selinexor-Daratumumab-Velcade-Dexamethasone (Dara-SVD) With the Usual Treatment (Dara-RVD) for High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06169215	Intervention
232	NCT05907759	National Cancer Institute (. 2024 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for Relapsed/Refractory Primary Effusion Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05907759	Population
233	NCT04933539	National Cancer Institute (. 2024 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Daratumumab, Once Weekly Carfilzomib, and Dexamethasone (DKd) in Patients With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04933539	Intervention
234	NCT04827979	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Belatacept for Desensitization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04827979	Population
235	NCT05671757	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2024 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Primary Antiphospholipid Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05671757	Population
236	NCT03143036	National University Hospital S. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03143036	Population
237	NCT02955810	National University of Ireland GL. . ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955810	Intervention
238	NCT04136756	Nektar T. 2023 Jun 15. ClinicalTrials.gov: NKTR-255 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma & Non-Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136756	Population
239	NCT04972942	New York MC. 2023 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Targeted Immunotherapy After Myeloablative TBI-Based Conditioning & AlloHCT in CAYA With High Risk T-Cell ALL & Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04972942	Population
240	NCT06505369	North Estonia Medical Centre. 2024 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Bispecific T-cell Redirectors as Part of First Line Treatment in Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06505369	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
241	NCT01361711	Northwestern University. . ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab-Ofatumumab in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01361711	Population
242	NCT05807048	NYU LH. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in STK11 Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807048	Population
243	NCT02944565	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02944565	Intervention
244	NCT04775550	Omar Nadeem MD. 2024 Jul 29. ClinicalTrials.gov: DARA RVD For High Risk SMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04775550	Population
245	NCT02963493	Oncopeptides AB. 2022 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02963493	Population
246	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2023 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Study of Melflufen (Melphalan Flufenamide) in Combination With Daratumumab in Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649060	Population
247	NCT03481556	Oncopeptides AB. . ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03481556	Population
248	NCT04513639	Oslo University Hospital. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04513639	Population
249	NCT04703621	Ostfold HT. 2024 Apr 9. ClinicalTrials.gov: The DART Study- Daratumumab Treatment in ITP. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04703621	Population
250	NCT05277493	Peking Union Medical College Hospital. 2022 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Registry of Chinese AL Amyloidosis Patients Treated With Subcutaneous or Intravenous Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05277493	Population
251	NCT04474938	Peking Union Medical College Hospital. 2022 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib and Dexamethasone in Mayo 04 Stage III Light Chain Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04474938	Population
252	NCT06385652	Peking University First Hospital. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: PET Imaging Study of 68Ga-NB381 in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385652	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
253	NCT06418477	Peking University People's Hospital. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone Therapy for Patients with MIDD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06418477	Intervention
254	NCT03589222	PETHEMA Foundation. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589222	Intervention
255	NCT05527340	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 2. ClinicalTrials.gov: IBERDOMIDE-dexamethasone Alone or in Combination With Standard MM Treatment Regimens in Transplant Ineligible Newly Diagnosed Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05527340	Population
256	NCT02415413	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 10. ClinicalTrials.gov: CARFILZOMIB in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02415413	Population
257	NCT03742297	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742297	Intervention
258	NCT05218603	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Maintenance With Bortezomib Plus Daratumumab (V-Dara) After Induction With Bortezomib, Melphalan, Prednisone Plus Daratumumab (VMP-Dara) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients Non-eligible for autoSCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05218603	Population
259	NCT05849610	PETHEMA Foundation. 2023 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Teclistamab-Daratumumab and Talquestamab-Daratumumab in Newly Diagnosed High-risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849610	Intervention
260	NCT06581848	Pfizer. 2024 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Korean Post Marketing Surveillance for ELREXFIO (Elranatamab). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06581848	Intervention
261	NCT05623020	Pfizer. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, Lenalidomide or Elranatamab and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05623020	Intervention
262	NCT05020236	Pfizer. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05020236	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
263	NCT04751877	Poitiers University Hospital. 2022 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Multicenter Open Label Phase 3 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone With/Without Bortezomib in the Treatment of Newly Diagnosed Non Frail Transplant Ineligible Multiple Myeloma Elderly Patients (GÜD 65. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04751877	Intervention
264	NCT03697655	Polish Myeloma Consortium. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697655	Population
265	NCT04973137	Prothena Biosciences Ltd.. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Birtamimab in Mayo Stage IV Patients With AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973137	Population
266	NCT06371534	Qilu Pharmaceutical Co. L. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Pharmacokinetic and Safety of QL2109 and DARZALEX FASPRO-½ in Healthy Adults. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06371534	Population
267	NCT05451771	Rajshekhar Chakraborty MD. 2024 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Venetoclax-Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory t(11. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05451771	Population
268	NCT05137054	Regeneron P. 2024 Sep 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Examine the Effects of Novel Therapy Linvoseltamab in Combination With Other Cancer Treatments for Adult Patients With Multiple Myeloma That is Resistant to Current Standard of Care Treatments. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054	Intervention
269	NCT04610320	Ronald W. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab-SC for Highly Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610320	Population
270	NCT04088903	Ronald W. . ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab for Decreasing Circulating Antibodies in Sensitized Patients Awaiting Heart Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088903	Population
271	NCT06622005	Roswell Park Cancer Institute. . ClinicalTrials.gov: SX-682 in Combination With Carfilzomib, Daratumumab-Hyaluronidase, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06622005	Population
272	NCT02283775	Sanofi. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02283775	Population
273	NCT02514668	Sanofi. 2022 Apr 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02514668	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274	NCT03367819	Sanofi. 2022 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367819	Intervention
275	NCT04294459	Sanofi. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294459	Population
276	NCT03637764	Sanofi. 2023 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03637764	Intervention
277	NCT01749969	Sanofi. 2023 Jul 13. ClinicalTrials.gov: SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01749969	Population
278	NCT03733717	Sanofi. 2023 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03733717	Population
279	NCT02990338	Sanofi. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02990338	Population
280	NCT02513186	Sanofi. 2024 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCD) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513186	Intervention
281	NCT03275285	Sanofi. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03275285	Population
282	NCT02812706	Sanofi. 2024 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02812706	Population
283	NCT03319667	Sanofi. 2024 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03319667	Population
284	NCT04045795	Sanofi. 2024 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045795	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
285	NCT03860844	Sanofi. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860844	Population
286	NCT03194867	Sanofi. 2024 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03194867	Population
287	NCT06356571	Sanofi. 2024 Aug 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Subcutaneous Isatuximab in Combination With Weekly Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356571	Population
288	NCT01084252	Sanofi. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01084252	Intervention
289	NCT04643002	Sanofi. 2024 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643002	Population
290	NCT04270409	Sanofi. . ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270409	Population
291	NCT03769181	Sanofi. . ClinicalTrials.gov: A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769181	Population
292	NCT02999633	Sanofi. . ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999633	Population
293	NCT04309981	Sara VL. 2023 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Using Humanized CART Directed Against BCMA (ARI0002h) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma to Proteasome Inhibitors, Immunomodulators and Anti-CD38 Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04309981	Population
294	NCT05857982	Second Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05857982	Population
295	NCT04065308	Seoul National University Hospital. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab With DCEP for Multiple Myeloma With Plasmacytoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065308	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
296	NCT05679258	Shanghai HB. 2024 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the PK , Safety, Tolerability, and Immunogenicity of HLX15 With Daratumumab in Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05679258	Intervention
297	NCT06398457	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2024 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Darzalex Faspro (Daratumumab and Hyaluronidase-fihj) Before Standard Desensitization and Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients at High-risk for Primary Graft Failure Secondary to Donor Specific Antibodies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06398457	Population
298	NCT03695744	Singapore General Hospital. 2023 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03695744	Population
299	NCT04205240	Srinivas D. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Reduce Intensity Conditioning Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04205240	Population
300	NCT03180736	Stichting European MN. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome InhibitorDaratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03180736	Population
301	NCT04166565	Stichting European MN. 2022 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Combined With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting With Extramedullary Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166565	Intervention
302	NCT06189833	Stichting European MN. 2024 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study Applying MRD Techniques for Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Treated With D-VRd Prior To and After High-dose Therapy Followed by ASCT - TAURUS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06189833	Intervention
303	NCT05028348	Stichting European MN. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Subject With Previously Treated Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05028348	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
304	NCT05257083	Stichting European MN. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleuvel Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05257083	Vergleichstherapie
305	NCT04131309	Stichting European MN. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab Monotherapy in Previously Untreated Patients With Stage 3B Light Chain (AL) Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04131309	Population
306	NCT03896737	Stichting European MN. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-Vcd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896737	Intervention
307	NCT06187441	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: FeAsiBility of a Treatment Free Interval in Newly Diagnosed MM Patients Treated With Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (HOVON174MM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06187441	Intervention
308	NCT03537599	Sumithira V. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03537599	Population
309	NCT05561387	SWOG Cancer RN. 2024 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Comparing Combinations of Drugs to Treat Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) When a Stem Cell Transplant is Not a Medically Suitable Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05561387	Population
310	NCT06022939	SWOG Cancer RN. 2024 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Comparing Dara-VCD Chemotherapy Plus Stem Cell Transplant to Dara-VCD Chemotherapy Alone for People Who Have Newly Diagnosed AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022939	Population
311	NCT04071457	SWOG Cancer RN. 2024 Aug 23. ClinicalTrials.gov: S1803, Lenalidomide +/- Daratumumab/rHuPh20 as Post-ASCT Maintenance for MM w/MRD to Direct Therapy Duration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04071457	Intervention
312	NCT02807558	Syros P. 2024 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of Tamibarotene (SY-1425) in Participants With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807558	Population
313	NCT04776018	Takeda. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study Of TAK-981 Given With Monoclonal Antibodies (mAbs) In Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776018	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
314	NCT03439293	Takeda. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439293	Population
315	NCT05556616	Takeda. 2024 Jul 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Modakafusp Alfa in Adult Participants With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05556616	Intervention
316	NCT05590377	Takeda. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Modakafusp Alfa Together With Daratumumab Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05590377	Population
317	NCT04065789	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2022 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065789	Population
318	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone As Second or Third-line Combination Treatment for Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04790474	Population
319	NCT05259839	TeneoOne Inc.. 2024 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenously (IV) Infused ABBV-383 in Combination With Anti-Cancer Regimens for the Treatment of Adult Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259839	Population
320	NCT05561049	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone Regimens in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05561049	Intervention
321	NCT06409702	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2024 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Treatment of High-risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Minimal Residual Disease Detection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409702	Intervention
322	NCT05088330	The First Affiliated Hospital of Soochow University. . ClinicalTrials.gov: A Study to Access of Daratumumab Combined With VRD in the Treatment of Patients With Standard-risk Newly Diagnosed MM. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05088330	Intervention
323	NCT06497738	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study Comparing DRd With VRd-lite in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497738	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
324	NCT05511428	Thomas Jefferson University. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Home Based Daratumumab Administration for Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511428	Intervention
325	NCT05306587	Thomas L. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Provided at Home Experience An Open, Single-center, Mixed-method Project. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306587	Intervention
326	NCT05403138	Tianjin Medical University General Hospital. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients With Anti-Aquaporin 4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05403138	Population
327	NCT06348147	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Dara-RVd Induction for Newly Diagnosed Multiple Myeloma With Autologous Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06348147	Intervention
328	NCT00721305	Universidad dA. . ClinicalTrials.gov: Lovastatin: Immunomodulatory Value Evaluation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00721305	Population
329	NCT02977494	Universit+tsklinikum H. 2022 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02977494	Population
330	NCT05675319	Universit+tsklinikum H. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675319	Population
331	NCT06477783	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2024 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Study on the Clinical Efficacy of Teclistamab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477783	Intervention
332	NCT06251076	University Health Network T. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Plan Development for Giving Teclistamab in the Outpatient Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06251076	Intervention
333	NCT03757221	University Hospital C. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03757221	Population
334	NCT05145296	University Hospital G. 2023 Jun 2. ClinicalTrials.gov: The Safety/Efficacy Of Daratumumab With Belatacept In Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145296	Population
335	NCT02816476	University Hospital L. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02816476	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
336	NCT05572229	University Hospital L. 2024 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Study of Teclistamab in Combination in Elderly Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572229	Intervention
337	NCT03993912	University Hospital L. . ClinicalTrials.gov: Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and Dexamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03993912	Population
338	NCT02626481	University Hospital L. . ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02626481	Population
339	NCT03669445	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669445	Intervention
340	NCT03224507	University of Alabama at Birmingham. 2023 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03224507	Intervention
341	NCT04991103	University of Alabama at Birmingham. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Minimal Residual Disease Response-adapted Deferral of Transplant in Dysproteinemia (MILESTONE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991103	Population
342	NCT05434689	University of Alabama at Birmingham. . ClinicalTrials.gov: COMBination Regimens in MM Post AHCT to elimiNate MRD Utilizing IbERdomide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05434689	Population
343	NCT05231629	University of Alabama at Birmingham. . ClinicalTrials.gov: Sequential Therapy in Multiple Myeloma Guided by MRD Assessments. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05231629	Intervention
344	NCT04396496	University of Arkansas. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Treatment of POEMS Syndrome With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04396496	Population
345	NCT03004287	University of Arkansas. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03004287	Intervention
346	NCT03590652	University of California SD. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03590652	Population
347	NCT04198623	University of California SF. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198623	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
348	NCT04407442	University of California SF. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Azacitidine, and Dexamethasone for Treatment of Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04407442	Population
349	NCT01665794	University of Chicago. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01665794	Population
350	NCT03500445	University of Chicago. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500445	Intervention
351	NCT04656951	University of Cologne. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for First Line Treatment of Transplant-ineligible Myeloma Patients Followed by Daratumumab Re-treatment at First Relapse. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656951	Population
352	NCT04925193	University of Colorado D. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Personalized Selinexor-based Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925193	Population
353	NCT05695508	University of Heidelberg Medical Center. 2023 Nov 28. ClinicalTrials.gov: GMMG-HD10 / DSMM-XX / 64007957MMY2003, MajesTEC-5. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05695508	Intervention
354	NCT03188172	University of Leeds. 2024 Mai 14. ClinicalTrials.gov: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03188172	Intervention
355	NCT04268498	University of Miami. 2024 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04268498	Intervention
356	NCT04140162	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2024 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study With Minimal Residual Disease (MRD) Driven Adaptive Strategy in Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) With Upfront Daratumumab-based Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04140162	Intervention
357	NCT04635189	University of Rochester. 2024 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Steroid Sparing Treatment With in Newly Diagnosed Transplant Ineligible Patients With Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04635189	Population
358	NCT03829371	University of Turin I. 2024 Mai 8. ClinicalTrials.gov: STUDY COMPARING TWO STANDARD TREATMENTS IN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION INELIGIBLE POPULATION AFFECTED BY MULTIPLE MYELOMA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829371	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
359	NCT06571864	University of Turin I. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: AL Amyloidosis and Anti-CD38-Daratunumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06571864	Population
360	NCT04782687	US OR. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study of Selinexor Plus DRd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04782687	Intervention
361	NCT02419118	Vejle H. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: „Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab „. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02419118	Intervention
362	NCT04230031	Wake Forest University Health Sciences. 2022 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Daratumumab Pre-Mobilization and Post-ASCT in Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230031	Intervention
363	NCT04361851	Wake Forest University Health Sciences. 2022 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Study of Dara-Pembro for Multiple Myeloma Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04361851	Population
364	NCT04113018	Wake Forest University Health Sciences. 2024 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04113018	Intervention
365	NCT04150692	Washington University School of Medicine. 2022 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Escalation of Daratumumab Frequency Following Biochemical Progression in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150692	Population
366	NCT04302324	Weill Medical College of Cornell University. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Daratumumab, Clarithromycin, Pomalidomide And Dexamethasone (D-ClAPd) In Multiple Myeloma Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302324	Population
367	NCT04270175	Weill Medical College of Cornell University. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) in Relapsed/Refractory Light Chain Amyloidosis Patients Previously Exposed to Daratumumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270175	Population
368	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. . ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03679624	Population
369	NCT04922723	West Virginia University. 2024 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Radiation/Temozolomide and Immunotherapy With Daratumumab to Improve Antitumor Efficacy in Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04922723	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
370	NCT06140966	Wuhan Union Hospital C. 2024 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab and Carfilzomib-based Induction/Consolidation/Maintenance Therapy in Transplant-eligible, Ultra High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140966	Intervention
371	NCT06455748	Yongyong MA. 2024 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Daratumumab/Daratumumab and Hyaluronidase-fihj in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: a Prospective, Multicenter, Single-arm Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455748	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
372	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38	Population
373	2016-003554-33	Amgen Inc. 2017 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Mye.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33	Population
374	2019-001169-34	Amgen Inc.. 2020 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Phase 2 Study Treating Subjects With First or Second Relapse of Multiple Myeloma with Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001169-34	Population
375	2021-006646-12	Amsterdam UMC. 2024 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Alternative dosing scheme of pomalidomide 4 mg every other day versus pomalidomide 2 mg and 4 mg every day: reduction in costs, same efficacy? A PKPD bioequivalence pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006646-12	Intervention
376	2018-004330-15	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2019 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center phase III randomized study comparing continuous versus fixed duration therapy with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004330-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
377	2019-004170-26	Assistance-Publique - Hôpital de Paris. 2021 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY INCORPORATING DARATUMUMAB TO CHEMOTHERAPY AND STEM CELL TRANSPLANTATION PCL-2 Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004170-26	Population
378	2018-000386-36	Azienda Ospedaliera Univ. 2018 Dez 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Pilot study on the efficacy of Daratumumab in Multiple Myeloma (MM) patients in >VGPR/MRD-positive by next generation flow (NGF). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000386-36	Intervention
379	2013-003939-30	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2014 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30	Population
380	2017-000367-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33	Population
381	2018-001030-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Phase ½ Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001030-17	Intervention
382	2018-004362-34	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2020 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004362-34	Intervention
383	2016-000860-40	Celgene Corporation. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1B/2A Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
384	2018-001023-38	Celgene Corporation. 2019 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) (.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38)	Population
385	2018-004767-31	Celgene Corporation. 2019 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Su.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31	Intervention
386	2020-000431-49	Celgene Corporation. 2021 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Two-Stage, Randomized, Multicenter, Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Subjects with.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000431-49	Population
387	2016-001209-17	Celgene International II S . 2016 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, MULTICENTER, OPEN-LABEL, STUDY TO DETERMINE THE SAFETY AND EFFICACY FOR THE COMBINATION OF DURVALUMAB (DURVA) AND DARATUMUMAB (DARA) (D2) IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPL.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	Population
388	2016-003801-32	Celgene International II S . 2017 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32)	Population
389	2021-000962-14	Charit ® - Univ. 2021 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Monocenter, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard Background Therapy in Participants with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000962-14	Population
390	2018-003535-30	CHRU dL. 2019 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Lenalidomide and Daratumumab Subcutaneous Injection (R-Dara SC) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Frail Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003535-30	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
391	2015-002221-19	CHRU of Lille. 2015 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open label Phase II study of Daratumumab in combination with dexamethasone in Multiple Myeloma resistant or refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	Population
392	2018-001646-34	CHU CAEN. 2019 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB -DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34	Population
393	2022-001594-31	CHU de LILL. 2022 Aug 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001594-31	Intervention
394	2016-000287-42	CHU dL. 2016 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients not in VGPR or Better. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42	Population
395	2018-001960-45	CHU of Nantes. 2019 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: An intensive program with quadruplet induction and consolidation plus tandem autologous stem cell transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients: a phase II study of the Int.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001960-45	Intervention
396	2014-005189-31	Dept Hematology SLB. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Monoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31	Intervention
397	2018-002089-37	European MN. 2019 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-Vcd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAME.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
398	2018-004333-33	European MN. 2019 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33	Population
399	2018-002090-21	Fondazione EMN. 2019 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002090-21	Population
400	2019-001962-13	FONDAZIONE IRCC. 2021 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center open label phase II study of daratumumab and pomalidomide in previously treated patients with AL amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001962-13	Population
401	2018-002644-91	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2020 Mrz 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open label, multicenter trial of Daratumumab in combination with Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin (D-GDP) in patients with relapsed/refractory CD38 positive peripheral T-cell ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002644-91	Intervention
402	2020-000409-94	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2021 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in patients with Relapsed or Refractory Plasmablastic lymphoma (DALYA tr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94	Population
403	2017-002326-21	Fundaci F n PETH. 2018 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	Intervention
404	2017-000044-18	Fundaci F n PETH. 2018 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
405	2021-002190-25	Fundacion PETH. 2022 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, phase II, national and open-label study to evaluate Iberdomide-dexamethasone alone or in combination with standard MM treatment regimens in transplant ineligible newly diagnosed patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002190-25	Population
406	2005-006163-31	Genmab A. 2006 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia who have failed fludarabine and alem.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006163-31	Population
407	2020-003781-40	Genmab A. 2021 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase ½ Trial of GEN3014 (HexaBody γ -CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40	Population
408	2021-001798-21	Gilead Sciences I. 2022 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multi-Arm Study of Magrolimab Combinations in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001798-21	Population
409	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2018 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or Mo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	Intervention
410	2018-003993-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2020 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	Population
411	2021-004151-16	GlaxoSmithKline SA. 2021 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-Label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participa.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004151-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
412	2021-003008-42	-Group Alpha I. 2021 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Arm, Open-Label, Phase ½ Study of ZN-d5 for the Treatment of Relapsed or Refractory Light Chain (AL) Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003008-42	Population
413	2022-000281-18	Haukeland University Hospital DoOaMP. 2022 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot study using subcutaneous injections of the anti-CD38 antibody daratumumab in six patients with moderate to severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Resetting the humoral i.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000281-18	Population
414	2021-001990-22	Hellenic Society of Haematology (HSH). 2021 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Investigator-Initiated, Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Prospective Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Alternating Bortezomib-Based Regimens in Combination with.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001990-22	Intervention
415	2017-003951-44	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Multicenter, Non-comparative, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple M.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	Population
416	2017-003950-18	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	Population
417	2018-002282-19	Hellenic Society of Hematology. 2018 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Pat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19	Population
418	2021-006792-42	Hellenic Society of Hematology (EAE). 2022 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase ½, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006792-42	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
419	2022-001941-19	Hellenic Society of Hematology (EAE). 2022 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE ½, DOSE AND SCHEDULE EVALUATION STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF BELANTAMAB MAFODOTIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE WITH OR WITHO.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001941-19	Population
420	2021-005856-12	Helsinki University Central Hospital. 2022 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Monoclonal gammopathies of renal significance (MGRS) in Finland. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005856-12	Population
421	2016-002600-90	HOVON Foundation. 2017 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	Intervention
422	2018-004076-35	Incyte Corporation. 2019 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase ½ Study of INCB001158 Combined With Subcutaneous (SC) Daratumumab, Compared to Daratumumab SC, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004076-35	Population
423	2014-004781-15	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2015 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	Intervention
424	2007-003783-22	Janssen-Cilag International NV. 2008 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma Ö_‘ Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	Intervention
425	2011-005709-62	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase ½ Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Re.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
426	2011-005692-16	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Population
427	2013-000752-18	Janssen-Cilag International NV. 2013 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Pro.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18	Population
428	2013-005525-23	Janssen-Cilag International NV. 2014 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23	Population
429	2014-000255-85	Janssen-Cilag International NV. 2014 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85	Population
430	2014-002272-88	Janssen-Cilag International NV. 2014 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88	Intervention
431	2014-002273-11	Janssen-Cilag International NV. 2015 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for Hig.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	Intervention
432	2014-005139-14	Janssen-Cilag International NV. 2015 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005139-14	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
433	2014-005299-26	Janssen-Cilag International NV. 2015 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Population
434	2015-002993-19	Janssen-Cilag International NV. 2016 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	Population
435	2016-003328-22	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplast.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	Population
436	2016-002579-83	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic N.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	Population
437	2017-000206-38	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38	Population
438	2017-002611-34	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Population
439	2016-001205-16	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
440	2016-001737-27	Janssen-Cilag International NV. 2018 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnos.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27	Population
441	2017-004203-41	Janssen-Cilag International NV. 2018 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41	Intervention
442	2017-003377-34	Janssen-Cilag International NV. 2018 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects 0%Ñ1 and 0%ñ30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	Population
443	2018-001545-13	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001545-13	Intervention
444	2018-004185-34	Janssen-Cilag International NV. 2019 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Mu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34	Population
445	2019-000330-19	Janssen-Cilag International NV. 2019 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000330-19	Intervention
446	2019-001413-16	Janssen-Cilag International NV. 2020 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001413-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
447	2018-004124-10	Janssen-Cilag International NV. 2020 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicohort Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004124-10	Intervention
448	2020-004742-11	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (Dexa).. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004742-11	Population
449	2021-002639-48	Janssen-Cilag International NV. 2022 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002639-48	Population
450	2022-000909-28	Janssen-Cilag International NV. 2022 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tal-DR) versus Daratumumab SC and Lenalidomide (Dar-Len).. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000909-28	Intervention
451	2021-000202-22	Janssen-Cilag International NV. 2023 Jan 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000202-22	Population
452	2016-003094-18	Karyopharm Therapeutics Inc.. 2017 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Ca.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	Population
453	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhed MAHmASLIVS. 2021 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (MERMAID). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
454	2020-000382-16	Medical Center - University of Freiburg. 2021 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment using a histone deacetylase-inhibitor (HDACi: panobinostat) as a Dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000382-16	Population
455	2017-005110-58	Medical Centre. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58	Intervention
456	2020-003092-18	Medical University Innsbruck. 2021 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure - Ö_oTime Is Kidney in the Treatment of myelomA Cast n.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003092-18	Intervention
457	2022-004207-32	Medical University Innsbruck IM. 2023 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (DCPD) in patients with multiple myeloma induced acute renal failure NOT requiring dialysis - Ö_oTime Is Kidney in the Trea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-004207-32	Intervention
458	2019-001645-41	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clin.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41	Intervention
459	2017-003977-32	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib + Daratumumab + Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32	Population
460	2021-003747-22	Novartis Pharma AG. 2022 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 study of durcabtogene autoleucel, B-cell maturation Antigen (BCMA)-directed CAR-T Cells in adult participants with relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003747-22	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
461	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	Population
462	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 2017 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multip.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	Population
463	2019-002161-36	Oncopeptides AB. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36	Population
464	2019-004401-27	Oslo University Hospital DoH. 2020 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdicatioN for Treatment) study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27	Population
465	2019-004683-22	Ostfold HT. 2020 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004683-22	Population
466	2022-000598-15	PETHEMA Foundation. 2023 Jan 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter, Phase 2, pilot study, evaluating early treatment with bispecific T-cell redirectors (teclistamab and talquetamab) in the front line therapy of newly diagnosed high -risk.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000598-15	Intervention
467	2021-000044-22	Pfizer Inc.. 2021 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, 3-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY AND ELRANATAMAB + DARATUMUMAB VERSUS DARATUMUMAB + POMALI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000044-22	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
468	2021-000803-20	Pfizer Inc.. 2022 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: MAGNETISMM-6: AN OPEN-LABEL, 2-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) + DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE VERSUS DARATUMUMAB + LENA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000803-20	Intervention
469	2022-002489-34	Pharma Mar SA. 2023 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002489-34	Intervention
470	2017-003253-41	Polish Myeloma Consortium. 2018 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: PRE-emptive DARatumumab Therapy Of minimal Residual disease reappearance or biochemical relapse in multiple myeloma (PREDATOR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003253-41	Population
471	2022-001186-12	Ruprecht-Karls-University Heidelberg MFrbUHH. 2022 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab- and Talquetamab-based Combination Regimens in Participants with Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001186-12	Intervention
472	2020-003024-16	Sanofi-Aventis Recherche & Developpement. 2021 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) - Master protocol. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16	Population
473	2019-000991-41	Stichting European MN. 2019 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000991-41	Intervention
474	2017-001618-27	Stichting European Myeloma Network (EMN). 2017 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy Wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
475	2021-003284-10	Stichting European Myeloma Network (EMN). 2022 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleuvel versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003284-10	Vergleichstherapie
476	2021-006038-37	Takeda Development Center Americas I. 2022 Okt 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Open-label Study to Investigate the Safety and Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Modakafusp Alfa (TAK-573) as a Single Agent in Patients With Relapsed Refr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006038-37	Population
477	2022-001418-20	Takeda Development Center Americas I. 2023 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Modakafusp Alfa as Part of Combination Therapy in Adult Patients With Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001418-20	Intervention
478	2022-002169-14	Takeda Development Center Americas I. 2023 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2a Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Modakafusp Alfa in Combination With Daratumumab Subcutaneous in Patients With.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002169-14	Population
479	2016-002670-12	Univeristy of Leeds. 2017 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agents optimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	Intervention
480	2021-006669-40	Universität ãnskrlinikum E. 2023 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Plasma cell depletion as an approach to reset autoimmunity in rheumatoid arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006669-40	Population
481	2016-000433-51	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2016 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
482	2021-001005-67	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2022 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressed patients with multiple myeloma after first-line therapy (AlloRelapseMMStudy). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001005-67	Population
483	2019-002147-20	University of Birmingham. 2020 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, open-label, multicentre, phase III trial of in vivo purging with anti-CD38 (Daratumumab) to enhance myeloma autografting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002147-20	Intervention
484	2019-003856-35	University of Cologne. 2020 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab for first line treatment of transplant-ineligible myeloma patients followed by daratumumab re-treatment at first relapse (GMMG-DADA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003856-35	Population
485	2015-003862-10	VU University Medical Center. 2016 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1 and phase 2 study of daratumumab in combination with all-trans retinoic acid in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10	Intervention
486	2017-000169-60	VU University Medical Center. 2017 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without low dose cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	Intervention
487	2021-005769-42	Warsaw Medical University/ Warszawski Uniwersytet Medyczny. 2023 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II, MULTICENTER STUDY TO ASSESS SAFETY AND EFFICACY OF COMBINATION OF SARGRAMOSTIM WITH D-VCD THERAPY (DARATUMUMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, BORTEZOMIB, DEXAMETHASONE) IN UNTREATED PATIENTS WITH LIG.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005769-42	Intervention
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
488	2023-506110-43-00	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2018 Jan 25. CTIS: A Phase ½, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Combination Therapy with Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506110-43-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
489	2023-507751-30-00	Beigene Ltd.. 2024 Mai 27. CTIS: A Phase 1b/2 Dose Escalation and Cohort-Expansion Study to Determine the Safety and Efficacy of BGB 11417 as Monotherapy, in Combination With Dexamethasone, Dexamethasone/Carfilzomib, Dexamethasone/Daratumumab, and Dexamethasone/Pomalidomide in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and t(11;14) - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507751-30-00?lang=en	Population
490	2023-506914-32-00	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2020 Mai 5. CTIS: Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506914-32-00?lang=en	Intervention
491	2024-516004-42-01	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2024 Jun 3. CTIS: Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and non-MSI-H Colon Cancer - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516004-42-01?lang=en	Population
492	2024-510799-19-00	Celgene Corp.. 2016 Aug 9. CTIS: A Phase 1b/2a Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in Combination with Other Treatments in Subjects with Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510799-19-00?lang=en	Intervention
493	2023-509848-10-00	Celgene Corp.. 2019 Jun 12. CTIS: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMA-3) - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509848-10-00?lang=en	Population
494	2023-505219-19-00	Celgene Corp.. 2019 Sep 3. CTIS: A Phase ½, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505219-19-00?lang=en	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
495	2024-510800-35-00	Celgene Corp.. 2021 Jun 11. CTIS: A Phase 3, Two-Stage, Randomized, Multicenter, Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (EXCALIBER-RRMM) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510800-35-00?lang=en	Population
496	2023-509472-42-00	Celgene International II S.a.r.l.. 2024 Mrz 1. CTIS: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alnuctamab Compared to Standard of Care Regimens in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - ALUMMINATE RRMM - Ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509472-42-00?lang=en	Population
497	2024-514101-65-00	Centre Hospitalier Universitaire De Lille. 2023 Dez 21. CTIS: A Phase 2 Study of Teclistamab in Combination with Daratumumab or Lenalidomide in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma - IFM2021-01 - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514101-65-00?lang=en	Intervention
498	2022-502585-25-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. 2023 Feb 15. CTIS: Multicentric Phase 1 Study With Escalation of Doses of Daratumumab in Combination With Chemotherapy (Idarubicin and Cytarabine) or CPX-351 in Patients of 60 years old or more With adverse Risk Acute Myeloblastic Leukemia (AML) (DARALAM) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502585-25-00?lang=en	Population
499	2023-508310-41-00	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. 2024 Jun 26. CTIS: Minimal Residual Disease-based Strategy with T-Cell Redirector After Treatment with Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Phase 2 (IFM 2022-01). - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508310-41-00?lang=en	Intervention
500	2024-511536-27-00	Charite Universitaetsmedizin Berlin KöR. 2024 Jul 1. CTIS: Plasma cell depletion as an approach to reset autoimmunity in rheumatoid arthritis - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511536-27-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
501	2024-511781-37-00	European Myeloma Network Stichting, Ceska Myelomova Skupina z.s., Emn Trial Office S.r.l. Impresa Sociale. 2019 Apr 16. CTIS: A multicenter, open label, randomized phase II study comparing daratumumab combined with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (Dara-VCd) versus the association of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) as pre transplant induction and post transplant consolidation, both followed by a maintenance phase with ixazomib alone or in combination with daratumumab, in newly diagnosed multiple myeloma (MM) young patients eligible for autologous stem cell transplantation - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511781-37-00?lang=en	Intervention
502	2024-514963-24-00	European Myeloma Network Stichting. 2020 Feb 4. CTIS: Daratumumab combined with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma Patients Presenting with Extramedullary Disease - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514963-24-00?lang=en	Intervention
503	2023-507632-20-00	European Myeloma Network Stichting. 2022 Sep 1. CTIS: A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucel versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Transplant Eligible - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507632-20-00?lang=en	Vergleichstherapie
504	2023-503689-21-00	F. Hoffmann-La Roche AG. 2023 Dez 5. CTIS: An Open-label, Randomized Phase Ib/II Study Evaluating Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Forimtamig-Based Treatment Combinations in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503689-21-00?lang=en	Population
505	2023-506733-30-00	Fondazione European Myeloma Network Italy O.N.L.U.S.. 2019 16 DD. CTIS: Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone for del(17p) positive relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients [DEDALO] - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506733-30-00?lang=en	Population
506	2024-511627-34-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 2024 Okt 17. CTIS: Daratumumab in adults with Very High-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated According to the ALL National Treatment Program (DARATALL-VHR)- GIMEMA ALL3024 - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511627-34-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
507	2024-514016-26-00	Fundacion Pethema. 2023 Jun 22. CTIS: An open label, multicenter, Phase 2, pilot study, evaluating early treatment with bispecific T-cell redirectors (teclistamab and talquetamab) in the frontline therapy of newly diagnosed high-risk multiple myeloma - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514016-26-00?lang=en	Intervention
508	2023-510560-12-00	Fundacion Pethema. 2024 Okt 3. CTIS: Phase II Open-Label, Single Arm, Multicenter Study of Ciltacabtagene Autoleucel in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (GEM-CAR-HiRiSMM) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510560-12-00?lang=en	Population
509	2023-507019-36-00	Genentech Inc.. 2022 Jul 8. CTIS: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Activity of Cevostamab as Monotherapy and Cevostamab Plus Pomalidomide and Dexamethasone or Cevostamab Plus Daratumumab and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CAMMA 1) - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507019-36-00?lang=en	Intervention
510	2024-510644-31-00	Genentech Inc.. 2022 Jun 10. CTIS: To Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of XMAB24306 in Combination with Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - Ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510644-31-00?lang=en	Population
511	2023-507086-26-00	Genmab A/S. 2021 Mrz 1. CTIS: An Open-Label, Multicenter, Phase ½ Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507086-26-00?lang=en	Population
512	2023-510537-28-00	Glaxosmithkline Research & Development Limited. 2020 Mai 15. CTIS: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510537-28-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
513	2024-515634-32-00	Hellenic Society Of Hematology. 2022 Mrz 31. CTIS: A PHASE ½, DOSE AND SCHEDULE EVALUATION STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF BELANTAMAB MAFODOTIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH DARATUMUMAB, LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA TRANSPLANT INELIGIBLE - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515634-32-00?lang=en	Population
514	2024-512500-19-00	Helse Bergen HF. 2024 Okt 1. CTIS: A pilot study using subcutaneous injections of the anti-CD38 antibody daratumumab in ten patients with moderate to severe Myalgic Encephalomyelitis /Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512500-19-00?lang=en	Population
515	2023-507143-11-00	Janssen - Cilag International. 2017 Nov 8. CTIS: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507143-11-00?lang=en	Population
516	2023-507312-13-00	Janssen - Cilag International. 2018 Nov 15. CTIS: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507312-13-00?lang=en	Intervention
517	2023-503439-16-00	Janssen - Cilag International. 2020 Dez 29. CTIS: A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of the Combination of the Bispecific T Cell Redirection Antibodies Talquetamab and Teclistamab in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503439-16-00?lang=en	Population
518	2023-506587-13-00	Janssen - Cilag International. 2020 Jan 30. CTIS: Multicohort Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Multiple Myeloma CARTITUDE-2 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506587-13-00?lang=en	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
519	2023-506588-32-00	Janssen - Cilag International. 2020 Jun 12. CTIS: A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma CARTITUDE-4 - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506588-32-00?lang=en	Population
520	2023-503468-17-00	Janssen - Cilag International. 2020 Mrz 2. CTIS: A Phase 1b Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination with Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503468-17-00?lang=en	Intervention
521	2023-503441-55-00	Janssen - Cilag International. 2021 Okt 14. CTIS: A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC (Tec-Dara) versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503441-55-00?lang=en	Population
522	2023-507069-25-00	Janssen - Cilag International. 2022 Apr 29. CTIS: A Phase 2, Multicohort Study of Daratumumab-Based Therapies in Participants with Amyloid Light Chain (AL) Amyloidosis - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507069-25-00?lang=en	Population
523	2023-503467-41-00	Janssen - Cilag International. 2022 Okt 12. CTIS: A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC and Pomalidomide (Tal-DP) or Talquetamab SC in Combination With Daratumumab SC (Tal-D) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd), in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at Least 1 Prior Line of Therapy - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503467-41-00?lang=en	Population
524	2023-503442-30-00	Janssen - Cilag International. 2022 Okt 14. CTIS: A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination with Daratumumab SC and Lenalidomide (Tal-DR) versus Daratumumab SC, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who are Either Ineligible or not Intended for Autologous Stem Cell Transplant as Initial Therapy - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503442-30-00?lang=en	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
525	2022-500138-27-01	Janssen - Cilag International. 2023 Feb 28. CTIS: A Phase 3b, Multicenter, Open-label, Daratumumab Long-term Extension Study - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500138-27-01?lang=en	Intervention
526	2024-511967-26-00	Janssen Cilag International. 2016 Nov 21. CTIS: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511967-26-00?lang=en	Population
527	2023-508212-38-00	North Estonia Medical Centre Foundation. 2024 Jun 11. CTIS: TALTEC: A phase II study measuring MRD negativity after bispecific T-cell redirectors TALquetamab and TEclistamab consolidation as part of first line treatment in transplant eligible multiple myeloma patients - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508212-38-00?lang=en	Intervention
528	2023-510215-18-00	Oslo University Hospital HF. 2024 Aug 20. CTIS: RElapse from Mrd Negativity As iNdicatioN for Treatment - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510215-18-00?lang=en	Intervention
529	2023-509208-14-00	Pfizer Inc.. 2021 Sep 28. CTIS: AN OPEN-LABEL, 3-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY AND ELRANATAMAB + DARATUMUMAB VERSUS DARATUMUMAB + POMALIDOMIDE + DEXAMETHASONE IN PARTICIPANTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA WHO HAVE RECEIVED AT LEAST 1 PRIOR LINE OF THERAPY INCLUDING LENALIDOMIDE AND A PROTEASOME INHIBITOR - Ongoing, recruitment ended. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509208-14-00?lang=en	Population
530	2024-514139-50-00	Pfizer Inc.. 2022 Nov 14. CTIS: An Open-Label, 2-Arm, Multicenter, Randomized Phase 3 Study To Evaluate The Efficacy And Safety of Elranatamab (PF-06863135) + Daratumumab + Lenalidomide Versus Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone in Transplant-Ineligible Participants With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma - Authorised, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514139-50-00?lang=en	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
531	2023-505221-14-00	Stichting European Myeloma Network. 2023 Dez 4. CTIS: A Phase 2 Study Applying Innovative Minimal Residual Disease (MRD) Techniques for Transplant Eligible Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (D-VRd) Induction and Either an Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) and D-VRd Consolidation or D-VRd followed by Teclistamab in Combination with Talquetamab-TAURUS- - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505221-14-00?lang=en	Vergleichstherapie
532	2023-508586-33-00	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon). 2024 Mai 14. CTIS: FeAsiBility of a treatment free interval in newly diagnosed mUltiple myeLOma patients treated with DaratumUmab-Lenalidomide-DexamethaSone – the FABULOUS study - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508586-33-00?lang=en	Intervention
533	2024-516281-11-00	Syros Pharmaceuticals Inc.. 2016 Sep 16. CTIS: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425, a Selective Retinoic Acid Receptor Alpha Agonist, in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS) - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516281-11-00?lang=en	Population
534	2024-512049-17-00	Universita' Degli Studi Di Torino. 2018 Sep 5. CTIS: A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN LABEL STUDY COMPARING TWO STANDARD TREATMENTS, BORTEZOMIB-MELPHALAN-PREDNISONE (VMP) WITH OR WITHOUT DARATUMUMAB (Dara-VMP) VS LENALIDOMIDE-DEXAMETHASONE (Rd) WITH OR WITHOUT DARATUMUMAB (Dara-Rd) IN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) INELIGIBLE COMMUNITY POPULATION AFFECTED BY MULTIPLE MYELOMA (MM) – Real MM - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512049-17-00?lang=en	Population
535	2024-517382-17-00	Universitaetsklinikum Heidelberg AöR. 2022 Nov 30. CTIS: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Teclistamab- and Talquetamab-based Combination Regimens in Participants with Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517382-17-00?lang=en	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
536	2024-510590-14-00	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2023 Mrz 3. CTIS: Allogeneic stem cell transplantation vs. conventional therapy as salvage therapy for relapsed / progressive patients with multiple myeloma after a first-line therapy - Ongoing, recruiting. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510590-14-00?lang=en	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>Clinical Trials Information System (CTIS): Start of Trial</i>			

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 4-196 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 4-196 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PERSEUS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung:</p> <p>Das Hauptziel der Studie PERSEUS ist zu untersuchen, ob die Hinzunahme von Daratumumab (D) zu der Kombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) in einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) im Vergleich zu VRd alleine bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem (neu diagnostiziertem) Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie geeignet sind und für die eine anschließende autologe Stammzelltransplantation (ASZT) intendiert ist, resultiert.</p> <p>Hypothese:</p> <p>Die Zugabe von Daratumumab zu VRd verlängert das Progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Therapie mit VRd allein bei erwachsenen Studienteilnehmern mit unbehandeltem (neu diagnostiziertem) Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie geeignet sind und für die eine anschließende ASZT intendiert ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation:</p> <p>Randomisiert</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1</p> <p>Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer</p> <p>Stratifizierung der Randomisierung: ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III, basierend auf Zentrallaborergebnissen für β_2-Mikroglobulin und Albumin) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. hohes Risiko, definiert durch Anwesenheit der zytogenetischen Aberrationen del17p, t[4;14] oder t[14;16], gemäß Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening).</p> <p>Verblindung:</p> <p>Offen</p> <p>Studiendesign:</p> <p>Zweiarmig, parallel, offen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: Phase III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungsprotokolls: 09.07.2018</p> <p>Amendment INT-1 (04.09.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer genaueren Beschreibung der Anforderungen an Hepatitis-Tests, die nun in allen Daratumumab-Studien für Studienteilnehmer erforderlich ist, die positiv auf antiHBc oder antiHBs getestet wurden • 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 <p>Amendment INT-2 (09.04.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung des Textes zur Identifizierung einer HBV-Reaktivierung, zu Tests und zur Behandlung von Studienteilnehmern mit dem Potenzial einer Reaktivierung als Reaktion auf die Identifizierung eines neuen wichtigen Risikos (HBV-Reaktivierung) • Klärung in Bezug auf die Empfängnisverhütung und des Verbots der Behandlung mit Lenalidomid bei bekannter Schwangerschaft oder möglicher Schwangerschaft • Entfernung derjenigen sekundären Endpunkte nach Konsolidierung, die bereits zuvor genannt sind (zur Vermeidung von Duplikationen) • Klärung und Korrekturen in Bezug auf Screening-, Labor- und Krankheitsbewertungen • Klärung in Bezug auf die Dosierung einzelner Komponenten der Studienbehandlung, auf nicht-zulässige Therapien und auf Anweisungen zur Transplantationstherapie <p>Amendment INT-3 (20.03.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung in Bezug auf die Anforderung der MRD-Bewertungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Formulierungen in Bezug auf erwartete UE werden aus dem Protokoll entfernt, da es sich bei diesen Formulierungen um einen Janssen-Prozess handelt, der in dieser Studie nicht zur Anwendung kommt. EMN als Sponsor der Studie hat und wird auch weiterhin die regulatorische Berichterstattung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen entsprechend den behördlichen Richtlinien der Gesundheitsbehörden gemäß ihrem Standardprozess bestimmen. • Ausschluss möglicher Inkonsistenzen zwischen der NCI-CTCAE-Versionsnummer, auf die im Protokoll verwiesen wird, und der im Protokoll enthaltenen Standardbeschreibung der Graduierung der unerwünschten Ereignisse • Erlaubnis, für diejenigen Studienteilnehmer, für die kein Baseline-Klon hinterlegt wurde und bei denen weitere Versuche fehlschlagen, keine weiteren Knochenmarkproben für die MRD-Untersuchungen zu entnehmen. • Anpassung des Textes zur Angleichung mit dem in den Protokollen des Daratumumab-Studienprogramms verwendeten Text (wo möglich) <p>COVID-19-Appendix (06.07.2020):</p> <p>Dem Protokoll wurde ein Appendix hinzugefügt, um eine Anleitung zur Durchführung der Studie während der COVID-19-Pandemie zu erhalten. Dieser Appendix gilt für alle aktuellen genehmigten Protokollversionen. Die studienspezifische Anleitung enthält folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortsetzung der Mobilisierung und ASZT nach Zyklus 4 wie im Protokoll beschrieben, wenn dies aufgrund der lokalen Anforderungen möglich ist. Es sollte erwogen werden, die Mobilisierung von Stammzellen mit G-CSF/Plerixafor ohne hochdosiertes Cyclophosphamid durchzuführen. • Sollte für die ASZT aufgrund lokaler Anforderungen (z. B. Schließung des Krankenhauses für Transplantationen) aufgrund der Coronavirus-Pandemie eine Verschiebung erforderlich sein, muss sichergestellt sein, dass nach Abschluss von Zyklus 4 gemäß dem Protokoll Stammzellen entnommen werden. Die Zyklen 5 und 6 werden dann als erweiterte Induktionsbehandlung durchgeführt. Unmittelbar an Zyklus 6 schließt sich dann die Transplantation an, nach deren Genesung mit der Erhaltungstherapie begonnen wird. Die Knochenmarkanalyse nach der Konsolidierung auf MRD soll vor Beginn der Erhaltungstherapie erfolgen. • Studienteilnehmer, die eine geplante Dosis mit der Studienmedikation verpassen, erhalten die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgelassene Dosis bei der nächsten geeigneten Gelegenheit. Jede Situation sollte von Fall zu Fall beurteilt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere verfügbare Therapien (außer der Studienbehandlung) dürfen den Studienteilnehmern nach Ermessen des Studienarztes und nach Rücksprache mit den Monitoren der EMN verabreicht werden. Dieses soll im eCRF unter Angabe des Grundes dokumentiert werden. • Die Inanspruchnahme lokaler Labore für die Verträglichkeitsprüfungen ist erlaubt, wenn der Zugang zum behandelnden Krankenhaus eingeschränkt ist. Alle Informationen sollen in Bezug auf die Standardwerte für diese Laboratorien gesammelt werden. • Wenn zentrale Laboruntersuchungen nicht durchgeführt werden können, ist die Nutzung eines lokalen Labors für Wirksamkeitsprüfungen während der gestattet. Die Tests im Zentrallabor sollten wieder aufgenommen werden, sobald die Bedingungen dies zulassen. • Wird ein Studienteilnehmer wegen einer Coronavirus-Infektion behandelt, sind dem Studienprotokoll etwaige Dosisanpassungen sowie nicht-erlaubte Medikamente zu entnehmen. Die COVID-19-Infektion ist als UE zu melden, ebenso müssen alle damit in Verbindung stehenden Behandlungen dokumentiert werden. Es ist ebenfalls darauf zu achten, dass alle COVID-19 bedingten UE den Begriff „COVID-19“ enthalten und für alle COVID-19 bedingten SUE eine bestätigte Infektion mit dem Coronavirus dokumentiert wird. • Sind Monitorierungsvisiten gemäß den Richtlinien der Institution vor Ort nicht möglich sind, kann die Monitorierung stattdessen aus der Ferne erfolgen. zu arrangieren. • Da die Gabe von Daratumumab engmaschig überwacht werden muss, ist die Abgabe von Daratumumab an Patienten zur häuslichen Verabreichung nicht zulässig. • Die Abgabe oraler, selbst zu verabreichender Medikamente an den Patienten ist in einigen Ländern erlaubt (eine Liste der Länder wird zur Verfügung gestellt). In Ländern, in denen das nicht erlaubt ist, können Alternativen zur Abgabe von oralem Lenalidomid oder Dexamethason mit den Monitoren der EMN diskutiert werden. • Die Abholung des oralen Studienmedikaments kann durch eine Pflegekraft oder ein Familienmitglied erfolgen. Eine Dokumentation über das mit dem Studienteilnehmer erfolgte Gespräch muss erfolgen und der Abholende namentlich benannt werden. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Identifizierung des Abholenden wird ebenfalls dokumentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls lokal zulässig, können alternative Lösungen zur Gabe von Bortezomib an den Zyklustagen 1, 4, 8 oder 11 mit den Monitoren der EMN besprochen werden. • Alle Abweichungen vom Studienprotokoll werden berichtet. Abweichungen infolge der Coronavirus-Pandemie erhalten das Präfix "COVID-19-bezogen". <p>Amendment INT-4 (27.06.2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einarbeitung des zuvor veröffentlichten COVID-19-Appendix. • Übersicht der in der Studie erlaubten COVID-19-Impfstoffe. • Wenn die NGS-Methode nicht verwendet werden kann, kann bei Studienteilnehmern in der Erhaltungsphase zur Bestimmung des MRD-Status zur Entscheidung des Absetzens/der Wiederaufnahme von Daratumumab, die NGF-Methode verwendet werden. • Knochenmarkentnahmen werden bei Studienteilnehmern mit VGPR oder besser zum Zeitpunkt des erwarteten sCR/CR zur Bestätigung des sCR/CR durchgeführt. <p>Amendment INT-5 (28.02.2024)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neudefinition des Zeitpunkts für die Analyse des Gesamtüberlebens, nachdem die Überlegenheit hinsichtlich PFS in der ersten PFS-Interimsanalyse (Datenschnitt: 01.08.2023) festgestellt wurde. Dieses beinhaltet: <ol style="list-style-type: none"> 1. den Verzicht auf die ursprünglich geplante erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (185 PFS-Ereignisse) 2. Beibehalten der geplanten Analyse des Gesamtüberlebens bei 285 PFS-Ereignissen (ca. 170 Ereignisse zum Gesamtüberleben, entsprechend 55% der insgesamt geplanten Ereignisse zum Gesamtüberleben) als neue erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben 3. Hinzufügen einer weiteren vorläufigen Analyse des Gesamtüberlebens bei 75% der insgesamt geplanten Ereignisse zum Gesamtüberleben (233 Ereignisse) 4. die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens bei 310 Ereignisse zum Gesamtüberleben. • Änderung des Schemas der Krankheitsbeurteilung für Studienteilnehmer, die die Behandlung vor Zyklus 7 Tag 1 ohne bestätigte Krankheitsprogression abgebrochen haben, auf alle 4 Wochen (± 7 Tage) für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die ersten 2 Jahre und danach alle 8 Wochen (± 14 Tage) relativ zu Zyklus 1 Tag 1 danach bis zur bestätigten Krankheitsprogression
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter: 18 bis einschließlich 70 Jahre. 2. 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. <ul style="list-style-type: none"> <i>CRAB-Kriterien:</i> <ol style="list-style-type: none"> 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 <i>Biomarker für Malignität:</i> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> a) 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. Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine autologe Stammzelltransplantation Teil des vorgesehenen Behandlungsplans sind. 5. ECOG-PS 0, 1 oder 2. 6. Klinische Laborwerte (Hämatologie und Chemie), die während der Screening-Phase die folgenden Kriterien erfüllen (Wiederholung, wenn sie mehr als 3 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt werden). <ul style="list-style-type: none"> <i>Knochenmarkfunktion:</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a) Hämoglobin $\geq 7,5$ g/dl ($\geq 4,65$ mmol/l; eine vorherige Transfusion roter Blutkörperchen oder die Verwendung von rekombinantem humanen Erythropoetin ist zulässig, Transfusionen sind jedoch nicht innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung zulässig)</p> <p>b) ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Verwendung von G-CSF ist zulässig)</p> <p>c) Thrombozytenzahl $\geq 70 \times 10^9/l$, wenn das Knochenmark zu $>50\%$ am Myelom beteiligt ist, anderenfalls $\geq 75 \times 10^9/l$</p> <p><i>Leberfunktion:</i></p> <p>d) AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$</p> <p>e) ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$</p> <p>f) Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Studienteilnehmer mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom, direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$)</p> <p><i>Nierenfunktion:</i></p> <p>g) berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min. Die Kreatinin-Clearance kann mithilfe der Cockcroft-Gault-Methode, der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) (über die MDRD) oder der CKD-Epi-Formel berechnet werden</p> <p>h) korrigiertes Serum-Calcium $\leq 13,5$ mg/dl ($\leq 3,4$ mmol/l) oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l)</p> <p>7. 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, Intrauterinpeessar, hormonelle Empfängnisverhütung (z. B. Antibabypillen, Injektionen, Hormonpflaster, Vaginalringe oder Implantate) oder einer Vasektomie des Partners (mit Bestätigung des Eingriffs). Die zusätzliche wirksame Kontrazeption umfassen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>8. Bei einer Frau im gebärfähigen Alter müssen beim Screening zwei negative Schwangerschaftstests im Serum oder Urin vorliegen, der erste innerhalb von 10 bis 14 Tagen vor der ersten Dosis und der zweite innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis.</p> <p>9. 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.</p> <p>10. 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.</p> <p>11. 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.</p> <p>12. 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.</p> <p>13. Der Studienteilnehmer muss in der Lage sein, sich an die im Protokoll festgelegten Verbote und Beschränkungen zu halten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Vorherige oder aktuelle systemische Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung anderer Plasmazell Dyskrasien, mit Ausnahme der Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden vor der Behandlung (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage).</p> <p>2. Periphere Neuropathie oder neuropathische Schmerzen Grad 2 oder höher gemäß NCI-CTCAE Version 5.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Frühere oder gleichzeitige invasive Malignität (außer multiplem Myelom) innerhalb von 5 Jahren nach dem Datum der Randomisierung. Ausnahmen sind angemessen behandelte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Zervixkarzinom in situ oder Mammakarzinom in situ 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.</p> <p>4. Strahlentherapie zur Behandlung des Plasmozytoms innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung (palliative Bestrahlung zur Schmerzkontrolle infolge einer lytischen Läsion ist innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung zulässig).</p> <p>5. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung.</p> <p>6. Klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des multiplen Myeloms.</p> <p>7. Pulmonale Beeinträchtigungen</p> <p>a) Studienteilnehmer <65 Jahre mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit einem FEV1 <50% des vorhergesagten Normalwertes</p> <p>b) Studienteilnehmer ≥65 Jahre mit einem FEV1 <50% oder einer DLCO <50%</p> <p>8. 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.</p> <p>9. Einer der folgenden Punkte:</p> <p>a) Seropositiv für das HIV (HIV-Test bei Screening).</p> <p>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 Ausnahmen 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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Studienteilnehmer müssen nicht mittels PCR-Messung auf HBV-DNA getestet werden.</p> <p>c) Seropositiv für Hepatitis C (HCV), außer bei Vorliegen eines anhaltenden virologischen Ansprechens, definiert als Virämie mindestens 12 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie.</p> <p>10. Gleichzeitige medizinische oder psychiatrische Erkrankungen (wie z.B. systemische Amyloidose, POEMS, aktive systemische Infektion, unkontrollierter Diabetes, akute diffuse infiltrative Lungenerkrankung), die die Studienmaßnahmen oder -ergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Ansicht des Studienarztes eine Gefahr für die Teilnahme an dieser Studie darstellen würden.</p> <p>11. Einer der folgenden Punkte:</p> <p>a) Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung 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)</p> <p>b) unkontrollierte Herzrhythmusstörungen</p> <p>c) 12-Kanal-EKG bei Screening mit einem QT-Basisintervall >470 ms</p> <p>d) ECHO- oder MUGA-Scan bei Screening bei Studienteilnehmern im Alter von >65-70 Jahren: LVEF <40%</p> <p>12. Erhalt eines starken CYP3A4-Induktors innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der Randomisierung</p> <p>13. 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.</p> <p>14. Studienteilnehmer, die nicht in der Lage sind, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen). Studienteilnehmer, die in einem Zustand sind, bei der nach Ansicht des Studienarztes eine Teilnahme nicht im Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. das Wohlergehen beeinträchtigt) oder die die protokollspezifischen Maßnahmen verhindern, einschränken oder stören könnte. Ebenso ausgeschlossen sind Studienteilnehmer, die gemäß Protokoll nicht erlaubte Medikamente einnehmen. Studienteilnehmer, bei denen durch eine gerichtliche oder behördliche Entscheidung Freiheitsentziehung angeordnet wurde. Studienteilnehmer, die sich in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>psychiatrischer Behandlung befinden oder die einer gesetzlichen Schutzmaßnahme unterliegen oder nicht in der Lage sind, ihre Einwilligung zu erteilen.</p> <p>15. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen, während der Aufnahme in diese Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis einer der Komponenten des Behandlungsschemas schwanger zu werden. Männer, die planen, während der Teilnahme an dieser Studie, oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis einer der Komponenten des Behandlungsschemas ein Kind zu zeugen.</p> <p>16. Studienteilnehmer, die eine größere Operation innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung planen oder bei denen keine vollständige Genesung einer Operation erfolgt ist oder bei denen eine Operation während der Zeit der Studienteilnahme geplant ist. Kyphoplastie oder Vertebroplastie gelten nicht als größere Operation.</p> <p>17. Studienteilnehmer, die ein Prüfpräparat (einschließlich Prüfpfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Arzneimittels/ Prüfpräparats (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) nutzen oder derzeit an einer interventionellen Prüfstudie teilnehmen.</p> <p>18. Kontraindikationen für die Verwendung der Komponenten der Backbone-Therapie gemäß den lokalen Verschreibungsinformationen.</p> <p>19. Gastrointestinale Erkrankungen, die die Resorption oraler Medikamente erheblich verändern können</p> <p>20. Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>21. Studienteilnehmer, die nicht in der Lage oder nicht willens sind, sich einer antithrombotisch-prophylaktischen Behandlung zu unterziehen.</p> <p>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.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienarzt/leiter: Pieter Sonneveld, Prof MD, PhD European Myeloma Network (EMN)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilnehmende Länder (115 Zentren): Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Spanien, Schweiz, Tschechien, Türkei</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>Behandlungsphase: Die Behandlung muss innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung initiiert werden.</p> <p>D-VRd-Arm:</p> <p><u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> Induktion: Zyklus 1-4 Konsolidierung: Zyklus 5-6</p> <p><u>Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): 1.800 mg s.c. Tag 1, 15 +</p> <p><u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 <i>An den Behandlungstagen, an denen sowohl Bortezomib als auch Daratumumab verabreicht werden, muss Bortezomib nach Daratumumab verabreicht werden.</i> +</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-21 <i>An den Behandlungstagen, an denen sowohl Lenalidomid als auch Daratumumab verabreicht werden, wird empfohlen Lenalidomid vor oder zusammen mit Daratumumab zu verabreichen.</i> +</p> <p><u>Dexamethason:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. oder i.v. Tag 1-4 und Tag 9-12 <i>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. An den Behandlungstagen, an denen kein Daratumumab verabreicht wird, wird Dexamethason oral verabreicht.</i></p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> <u>Daratumumab</u> Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1.800 mg s.c. Tag 1 bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität</p> <p>Studienteilnehmer, die eine anhaltende MRD-Negativität für 12 Monate erreichen und denen bereits mindestens 24 Monate eine Erhaltungstherapie verabreicht wurde, können die Behandlung mit Daratumumab beenden und nur die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität fortsetzen.</p> <p><u>Lenalidomid</u> Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 10 mg p.o. Tag 1-28 bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität</p> <p>VRd-Arm: <u>Induktions- und Konsolidierungstherapie:</u> Induktion: Zyklus 1-4 Konsolidierung: Zyklus 5-6 <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11 <i>An den Behandlungstagen, an denen sowohl Bortezomib als auch Daratumumab verabreicht werden, muss Bortezomib nach Daratumumab verabreicht werden.</i> + <u>Lenalidomid:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 25 mg p.o. Tag 1-21 <i>An Behandlungstagen, an denen sowohl Lenalidomid als auch Daratumumab verabreicht werden, wird empfohlen Lenalidomid vor oder zusammen mit Daratumumab zu verabreichen.</i> + <u>Dexamethason:</u> Zyklus 1-6 (Länge: 28 Tage): 40 mg p.o. oder i.v. Tag 1-4 und Tag 9-12 <i>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. An den Behandlungstagen, an denen kein Daratumumab verabreicht wird, wird Dexamethason oral verabreicht.</i></p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> <u>Lenalidomid</u> Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage) 10 mg p.o. Tag 1-28 bis zur Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Toxizität</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Prämedikation vor der Verabreichung von Daratumumab:</u></p> <p>An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, erhält der Studienteilnehmer 1-3 Stunden vor der Verabreichung von Daratumumab folgende Prämedikation:</p> <p><u>Dexamethason:</u> <u>Behandlungstage ohne Daratumumab</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge 28 Tage): Tag 1-28 20 mg p.o. für die ersten beiden Dosen, 10 mg oder p.o. für alle weiteren Dosen (vor der Dosisreduktion darf bei 2 Dosen keine IRR festgestellt werden). Die Prämedikation erfolgt 1-3 Stunden vor der Verabreichung von Daratumumab</p> <p><u>Behandlungstage mit Daratumumab:</u> Zyklus 1-2 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 3-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge 28 Tage): Tag 1-28 An den Behandlungstagen, an denen Daratumumab verabreicht wird, wird Dexamethason als Ersatz für die Prämedikation verwendet. Dementsprechend werden 40 mg Dexamethason p.o. oder i.v. verabreicht.</p> <p><u>Diphenhydramin:</u> (Antihistaminikum) Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage): Tag 1 25-50 mg p.o. oder i.v. oder Äquivalent</p> <p><u>Paracetamol:</u> (Acetaminophen) Zyklus 1-4 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 8, 15, 22 Zyklus 5-6 (Länge: 28 Tage): Tag 1, 15 Zyklus 7+ (Länge: 28 Tage): Tag 1 650-1.000 mg p.o. oder i.v.</p> <p><u>Montelukast:</u> (Leukotrienrezeptor-Antagonist) Zyklus 1 (Länge: 28 Tage): Tag1 10 mg p.o. An allen anderen Behandlungstagen von Daratumumab kann Montelukast fakultativ gegeben werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</p> <p><u>Methylprednisolon:</u> ≤20 mg oder ein Äquivalent eines anderen Präparats am Tag nach der Injektion (nur falls am Tag nach der Daratumumab-Verabreichung keine dem Regime entsprechende Verabreichung von Dexamethason erfolgt).</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder äquivalentes Präparat) • Leukotrienrezeptor-Antagonist (Montelukast oder äquivalentes Präparat) • Kurz wirksame β2-adrenerge Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalative Kortikosteroide ± lang wirksame β2-adrenerge Rezeptor-Agonisten für Asthmatiker, lang wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± 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	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRD-Negativitätsraten zum Ende der Konsolidierung und über die gesamte Studie • ORR, Raten sCR, CR oder besser, VGPR oder besser jeweils nach Induktion, nach ASZT, nach Konsolidierung und über die gesamte Studie • PFS nach der nächsten Therapielinie (PFS2) • Gesamtüberleben • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Pharmakokinetik von Daratumumab • Immunogenität von Daratumumab und rHuPH20 • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptome und Funktionen mittels der PRO-Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L • Verträglichkeit • Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical Resource Utilization, MRU)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Stammzellausbeute nach Mobilisierung • Zeit bis zur Regeneration nach ASZT • Nutzen/Risiko-Bewertung des Stoppens der Daratumumab-Gabe nach Erreichen einer anhaltenden MRD-Negativität <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Anhaltens der MRD-Negativität • Bewertung, ob der Verlust der MRD-Negativität durch Monitorierung des peripheren Blutes eine empfindlichere Methode darstellt als die standardmäßige klinische Beurteilung eines Rückgangs des kompletten Ansprechens • Bewertung der anhaltenden MRD-Negativität bei den jeweiligen Schwellenwerten und der Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <p>Prozeduren Einverständniserklärung, Demographie, Größe, Krankheitsgeschichte, Eignungskriterien, Röntgen-Thorax, Spirometrie (≥65 Jahre), Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (≥65 Jahre), Echokardiogramm (≥65 Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 3 Tag 1, vor ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4), Zyklus 5 Tag 1, Zyklus 7 Tag 1, ab dann alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression (±7 Tage), in der Follow-up-Phase vor der Krankheitsprogression <p>12-Kanal-EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung (erlaubt bis 42 Tage vor Randomisierung) • Zu jeden Zeitpunkt, wenn klinische indiziert • Zum Therapieende <p>Körperliche Untersuchung (inkl. neurologische Untersuchung):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Symptom- und Krankheitsbezogene Untersuchung, wenn klinisch indiziert <p>Vitalzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • VRd-Arm: Tag 1 eines jeden Zyklus ab Zyklus 1 • D-VRd-Arm: Tag 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus direkt vor und direkt nach vollständiger Verabreichung, zusätzlich an Zyklus 1 Tag 1 direkt vor und direkt nach der Daratumumab-Gabe sowie 0,5 und 1 Stunde nach der Daratumumab-Gabe <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • VRd-Arm: Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1, Zyklus 7 Tag 1 • D-VRd-Arm: Zyklus 1 Tag 1 (direkt nach der Daratumumab-Gabe), Zyklus 5 Tag 1, Zyklus 7 Tag 1 <p>Laborbestimmungen</p> <p>Schwangerschaftstest (nur Frauen im gebärfähigen Alter):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 10-14 Tagen vor der ersten Gabe und innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Gabe • Zyklus 1: wöchentlich • Zyklus 2+: monatlich für Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus, alle 2 Wochen für Frauen mit unregelmäßigem Menstruationszyklus • Zum Therapieende <p>Blutgruppenbestimmung und indirekter Antiglobulin-Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur D-VRd-Arm: Zyklus 1 Tag 1 vor der ersten Dosis <p>Hämatologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • VRd-Arm: Zyklus 1-4: Tag 1, 15; Zyklus 5-6: Tag 1, Zyklus 7+: Tag 1; zum Behandlungsende • D-VRd-Arm: Zyklus 1-2 Tag 1, 8, 15, 22; Zyklus 3-4: Tag 1,15; Zyklus 5-6: Tag 1, 15, Zyklus 7+: Tag 1; zum Therapieende (innerhalb von ±30 Tagen nach der letzten Dosis)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Serum Chemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-4: Tag 1, 15; Zyklus 5-6: Tag 1, 15; Zyklus 7+: Tag 1; zum Behandlungsende (innerhalb von ± 30 Tagen nach der letzten Dosis) <p>Hepatitis B-Serologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>Monitorieren der Hepatitis B DNA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 3 Tag 1, vor ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4), Zyklus 5 Tag 1, Zyklus 7 Tag 1, ab da alle 12 Wochen während der Behandlung, zum Ende der Behandlung und dann alle 12 Wochen bis zu 6 Monaten nach der letzten Studienmedikation <p>HIV Serologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>Vollblut zur MRD-Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Ab dem Zeitpunkt nach der Konsolidierung bei Studienteilnehmern mit VGPR oder besser; weitere Proben werden bei Verdacht auf CR/sCR gesammelt. Bei Studienteilnehmern mit einer CR/sCR, die in der Studie verbleiben, werden alle 3 Monate (± 1 Monat) von Monat 12 bis Monat 36 nach Zyklus 1 Tag 1 und danach jährlich weitere Proben entnommen <p>Knochenmarkaspirat zur MRD-Bewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Ab dem Zeitpunkt nach der Konsolidierung bei Studienteilnehmern mit VGPR oder besser; weitere Proben werden bei Verdacht auf CR/sCR zur Bestätigung von CR/sCR und zur Bewertung von MRD angefragt. Bei Studienteilnehmern mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CR/sCR, die noch nicht progredient sind und die in der Studie verbleiben, werden zu Monat 12, 18, 24, 30 36 (± 1 Monat) nach Zyklus 1 Tag 1 und danach jährlich weitere Proben entnommen</p> <p>Krankheitsbeurteilungen</p> <p>Knochenmarkuntersuchungen und Krankheitsbeurteilungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung (Charakterisierung der Erkrankung wie Morphologie und Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder Durchflusszytometrie) • bei Verdacht auf CR/sCR und zur MRD-Bewertung <p>Serum-Protein-Elektrophorese, Serum-Immundefixations-Elektrophorese, Urin-Protein-Elektrophorese, Urin-Immundefixations-Elektrophorese, Serum FLC, Calcium Albumin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Zyklus 1-4: Tag 1, vor ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4); Zyklus 5-6: Tag 1, Zyklus 7+: alle 4 Wochen im ersten Jahr der Erhaltungstherapie danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression; in der Follow-up-Phase vor der Krankheitsprogression <p>Serum $\beta 2$-Mikroglobulin und Immunglobuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung <p>Erhebung lytischer Knochenläsionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Wenn klinisch indiziert <p>Extramedulläres Plasmozytom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase: Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Bei Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms: Wiederholung alle 4 Wochen (falls die Beurteilung über eine physikalische Bewertung) erfolgte oder alle 12 Wochen (falls die Beurteilung über eine radiologische Bewertung erfolgte)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PRO-Erhebungen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1 Tag 1 • Zyklus 3 Tag 1 • vor ASZT (innerhalb von 2 Wochen nach Abschluss von Zyklus 4) • Zyklus 5 Tag 1 • Zyklus 7 Tag 1, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression • zum Therapieende • in der Follow-up-Phase vor der Krankheitsprogression alle 12 Wochen, nach der Krankheitsprogression alle 4 Monate (nur EQ-5D-5L), zum Start einer nachfolgenden Therapie und 4 Wochen nach Start einer nachfolgenden Therapie <p>Fortlaufende Erhebungen: Begleitmedikation, UE, Monitorieren neuer Malignome, PFS2, nachfolgende Myelomtherapie, Überlebensstatus</p> <p>Follow-up-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up für Studienteilnehmer ohne bestätigte Krankheitsprogression: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch vor Zyklus 7 Tag 1: Beurteilung des Krankheitsverlaufs alle 4 Wochen (± 7 Tage), ECOG (einschließlich PRO und MRU) alle 12 Wochen (± 7 Tage) relativ zu Zyklus 1 Tag 1 bis zur bestätigten Krankheitsprogression ○ Abbruch nach Zyklus 7 Tag 1: alle 4 Wochen (± 7 Tage) für das erste Jahr und danach alle 8 Wochen (± 14 Tage) relativ zu Zyklus 1 Tag 1 danach bis zur bestätigten Krankheitsprogression • Follow-up für Studienteilnehmer mit bestätigter Krankheitsprogression: Die Nachuntersuchungen erfolgen alle 4 Monate \pm 2 Wochen • Follow-up für Studienteilnehmer, die ein Follow-up ablehnen: Erhebung des Überlebensstatus alle 4 Monate
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wird davon ausgegangen, dass das mediane PFS für den VRd-Arm 63 Monate beträgt und die Zugabe von Daratumumab das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Todes um 31% (HR=0,69; geschätztes medianes PFS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 91 Monaten) für den D-VRd-Arm verringert. Um bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05 eine Trennschärfe von 85% zu erreichen, sind 285 PFS-Ereignisse erforderlich. Unter der Annahme einer 12-monatigen Rekrutierungsphase und einer 64-monatigen zusätzlichen Nachbeobachtungsphase werden etwa 690 Studienteilnehmer (345 pro Arm) benötigt.</p> <p>Die Langzeitbeobachtung des Überlebens wird so lange fortgesetzt, bis entweder 310 Todesfälle aufgetreten sind oder 9 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienteilnehmers vergangen sind, je nachdem, was früher eintritt. Gemäß dem Protokoll bietet dies eine Trennschärfe von etwa 70%, um eine 25-prozentige Verringerung des Sterberisikos (HR=0,75) mit einem Log-rank-Test bei einem 2-seitigen Alpha von 0,05 zu erkennen. Eine Hazard Ratio von 0,71 oder weniger liefert jedoch mindestens eine Trennschärfe von 80%. In einer großen Phase III-Studie (CASSIOPEIA, MMY3006), in der D-VTd mit VTd in einer vergleichbaren Studienpopulation (N=1.085) verglichen wurde, wurde ein HR von 0,66 ab der ersten Randomisierung beobachtet. Dabei wurden die Ereignisse der Crossover-VTd-Studienteilnehmer nach Teil 1 der Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,8 Monaten zensiert. Ein solches HR würde eine Trennschärfe von etwa 93,5% für diese Studie mit 310 Todesfällen liefern. Es ist zu beachten, dass nach Feststellung einer Signifikanz des PFS die Tests des OS wie geplant fortgesetzt werden können, bis eine endgültige Schlussfolgerung zum Gesamtüberleben gezogen werden kann.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Angaben gemäß SAP vom 31.08.2023</p> <p>Das Studiendesign umfasst 2 Interimsanalysen und eine finale Analyse für das PFS. Die erste Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn ca. 143 PFS-Ereignisse eingetreten sind (entsprechend 50% der insgesamt geplanten PFS-Ereignisse), die zweite Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn ca. 185 PFS-Ereignisse eingetreten sind (entsprechend 65% der insgesamt geplanten PFS-Ereignisse). Wenn die Überlegenheit von D-VRd gegenüber VRd allein in Bezug auf das PFS in der ersten oder zweiten Interimsanalyse festgestellt wird, dient die PFS-Interimsanalyse als primäre PFS-Analyse, die ansonsten erfolgen sollte, wenn etwa 285 PFS-Ereignisse eingetreten sind.</p> <p>Ein hierarchisches Testen nach Tang und Geller (81) wird für die primäre Überlegenheitshypothese und 3 sekundäre Überlegenheitshypothesen verwendet.</p> <p>Angaben gemäß Protokollamendment 5 vom 28.02.2024</p> <p>Mit Protokollamendment 5 wurden die Zeitpunkte für die Analyse des Gesamtüberlebens neu definiert, nachdem die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlegenheit hinsichtlich PFS in der ersten PFS-Interimsanalyse (Datenschnitt: 01.08.2023) festgestellt wurde. Dieses beinhaltet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. den Verzicht auf die ursprünglich geplante erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (185 PFS-Ereignisse) 2. Beibehalten der geplanten Analyse des Gesamtüberlebens bei 285 PFS-Ereignissen (ca. 170 Ereignisse zum Gesamtüberleben, entsprechend 55% der insgesamt geplanten Ereignisse zum Gesamtüberleben) als neue erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben 3. Hinzufügen einer weiteren vorläufigen Analyse des Gesamtüberlebens bei 75% der insgesamt geplanten Ereignisse zum Gesamtüberleben (233 Ereignisse) 4. die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens bei 310 Ereignissen zum Gesamtüberleben.
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)	<p>Es findet eine Stratifizierung nach folgenden Stratifikationsfaktoren statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III) basierend auf Zentrallaborergebnissen für $\beta 2$-Mikroglobulin and Albumin • Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko) definiert durch Anwesenheit der zytogenetischen Aberrationen del17p, t[4;14] oder t[14;16], gemäß Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening) <p>Wenn zu Stratifizierungszwecken keine zytogenetischen Ergebnisse verfügbar sind (d. h. aus technischen Gründen), können mit Zustimmung des medizinischen Monitors die lokal bestimmten zytogenetischen Ergebnisse verwendet werden. Wenn weder zentral noch lokal bestimmte zytogenetische Ergebnisse verfügbar sind, wird bei diesen Studienteilnehmern ein Standardrisiko angenommen.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet bei Beurteilungen, die durch das IRC durchgeführt werden/nicht verblindet bei Beurteilungen, die nicht durch das IRC durchgeführt werden</p> <p>Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein auf den IMWG-Kriterien(24, 25) basierender Computeralgorithmus verwendet. Dieser wurde in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validiert und in mehreren Phase III-Studien zu Daratumumab eingesetzt (54767414MMY3003/3004/3006/3007/3008/3012). Sensitivitätsanalysen werden auch mit Bewertungen des Ansprechens und der Krankheitsprogression durch den Studienarzt durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wird ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC), das aus 2 Klinikern und 1 Statistiker besteht, eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss der Induktionsbehandlung (d. h. Zyklus 1 bis Zyklus 4) sowie der Stammzellmobilisierung und erneut nach etwa 100 Studienteilnehmern im Abschluss der Konsolidierung (d. h. Zyklus 5 und Zyklus 6). Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären PFS-Analyse prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei den beiden geplanten Interimsanalysen zum 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.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Beschreibung erfolgt gemäß Statistischem Analyseplan vom 31.08-2023</p> <p>Generelle Betrachtungen</p> <p>Alle statistischen Hypothesentests und die 95% KI werden 2-seitig durchgeführt.</p> <p>Die primäre Hypothese wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ (insgesamt) getestet. Das exakte Signifikanzniveau für die Überlegenheit bei der ersten und zweiten PFS-Interimsanalyse wird durch die beobachtete Anzahl von Ereignissen mittels der Hwang-Shih-DeCani-Alpha-Ausgabefunktion mit dem Gamma-Parameter $=-2,5$ bestimmt. Unter der Annahme, dass bei der ersten und zweiten PFS-Interimsanalyse 143 bzw. 185 PFS-Ereignisse beobachtet werden, beträgt das zweiseitige Alpha, das in den beiden Interimsanalysen ausgegeben wird, 0,0112 und 0,0126 und 0,0414 für die abschließende Analyse. Ist der beobachtete beidseitige p-Wert bei der entsprechenden Interimsanalyse oder finalen Analyse kleiner als 0,0112, 0,0126 oder 0,0414, ist damit die Überlegenheit von D-VRd gegenüber VRd in Bezug auf das PFS bestätigt.</p> <p>Nur wenn der primäre Endpunkt des PFS statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte sequenziell getestet, jeweils mit einem zweiseitigen Alpha von insgesamt 0,05. Dazu wird der hierarchische Testansatz verwendet, der den Fehler 1. Art stark kontrolliert. Die sekundären Endpunkte werden in der folgenden Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ansprechrate CR oder besser 2. MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}) 3. Gesamtüberleben <p>Die Ansprechrate CR oder besser und die MRD-Negativitätsrate (Schwellenwert 10^{-5}) werden nur bei der Interimsanalyse und der abschließenden PFS-Analyse getestet, wenn das PFS statistisch signifikant ist.</p> <p>Für das Gesamtüberleben wird zum Zeitpunkt der ersten PFS-Interimsanalyse eine deskriptive Analyse durchgeführt, da nur wenige Ereignisse zu erwarten sind. Falls für das PFS vor der zweiten Interimsanalyse oder der finalen PFS-Analyse Signifikanz festgestellt wird, wird die Analyse für das Gesamtüberleben zu der Zeit durchgeführt, bei der die zweite Interimsanalyse die finale PFS-Analyse stattfinden würden (185, 285 PFS-Ereignisse). Da eine lange Lücke zwischen der finalen PFS-Analyse und der finalen Analyse für das Gesamtüberleben zu erwarten ist, können zusätzliche Datenschnitte hinzugefügt werden, bis endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden können.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Primärer Endpunkt: <i>PFS (basierend auf der ITT-Population):</i></p> <p>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 zytogenetische Risiko (Standardrisiko, Hochrisiko). Das mediane PFS und dessen 95% KI wird zur Verfügung gestellt. Die Kaplan-Meier-PFS-Kurve wird für jeden Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus werden PFS-Raten und deren 95% KI nach der Kaplan-Meier-Methode zu definierten Zeitpunkten (z. B. nach 12 Monaten und 18 Monaten usw.) geschätzt und für jede Behandlungsgruppe berichtet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ein PFS-Ereignis hatten oder zensiert wurden, werden angegeben. Die Gründe für die Zensierung werden für ITT-Population zusammengefasst.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: <i>Ansprechrate CR oder besser (ITT-Population)</i></p> <p>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 ITT-Population 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.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf der Bewertung des Ansprechens durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien wird ebenfalls durchgeführt.</p> <p>Um den Nutzen einer zusätzlichen Behandlung mit Daratumumab während der Erhaltungstherapie zu beschreiben, wird eine Tabelle erstellt, in der die Veränderung der Ansprechkategorie von post-Konsolidierung zu post-Erhaltung dargestellt wird, wenn Auswertungen zu beiden Zeitpunkten verfügbar sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>MRD-Negativitätsrate (ITT-Population)</i></p> <p>Die Analyse erfolgt analog zu der Analyse für die <i>Ansprechrate CR oder besser</i>. Als explorative Analysen werden Landmark-Analysen der MRD-Negativitätsrate nach 12 Monaten, 24 Monaten und 36 Monaten nach Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt. Studienteilnehmer, die zu einem bestimmten Zeitpunkt keine MRD-Negativität aufwiesen, wurden in der Landmark-Analyse als MRD-positiv gewertet. Die Dauerhaftigkeit der MRD-Negativität wird untersucht über den Anteil derjenigen Studienteilnehmer, die mindestens 12 Monate nach der anfänglichen MRD-Negativität MRD-negativ bleiben.</p> <p><i>Gesamtüberleben (ITT-Population)</i></p> <p>Das Gesamtüberleben wird ähnlich wie das PFS analysiert. Eine deskriptive Analyse wird zum Zeitpunkt der ersten PFS-Interimsanalyse durchgeführt, jedoch ohne formalen Vergleich, da nur eine geringe Anzahl von Ereignissen zu erwarten ist.</p> <p>Es wird eine ergänzende Analyse durchgeführt, bei der Todesfälle aufgrund von COVID-19 zensiert werden.</p> <p><i>MRD-Negativitätsrate post-Konsolidierung (ITT-Population)</i></p> <p>Die MRD-Negativitätsrate post- Konsolidierung wird ähnlich wie die <i>Ansprechrate CR oder besser</i> auf der Grundlage der ITT-Population analysiert.</p> <p><i>ORR, VGPR oder besser, sCR (ITT-Population)</i></p> <p>Die Analyse dieser Ansprechraten erfolgt ähnlich wie diejenige der <i>Ansprechrate CR oder besser</i> auf der Grundlage der ITT-Population und basiert auf dem Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf der Bewertung des Ansprechens durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien wird ebenfalls durchgeführt.</p> <p>Um den Nutzen einer zusätzlichen Behandlung mit Daratumumab während der Erhaltungstherapie zu beschreiben, wird eine Tabelle erstellt, in der die Veränderung der Ansprechategorie von post-Konsolidierung zu post-Erhaltung dargestellt wird, wenn Auswertungen zu beiden Zeitpunkten verfügbar sind.</p> <p><i>ORR, Ansprechrate VGPR oder besser, Ansprechrate CR oder besser, Ansprechrate sCR zum Zeitpunkt post-</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Induktion, post-Transplantation, post-Konsolidierung (ITT-Population)</i></p> <p>Die Analyse dieser Ansprechraten erfolgt ähnlich wie diejenige der Ansprechrate CR oder besser auf der Grundlage der ITT-Population und basiert auf dem Computeralgorithmus.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf der Bewertung des Ansprechens durch den Studienarzt gemäß den IMWG-Kriterien wird ebenfalls durchgeführt.</p> <p><i>PFS2 (ITT-Population)</i></p> <p>Für diesen Endpunkt werden ähnliche statistische Methoden angewendet wie für PFS.</p> <p><i>Zeit bis zum Ansprechen (Studienteilnehmer mit PR oder besser)</i></p> <p>Es werden deskriptive Statistiken (Mittelwert inkl. Standardabweichung, Median inkl. Bereich) bereitgestellt, um die Zeit bis zum Ansprechen resp. die Zeit bis zum CR resp. die Zeit bis zum sCR für Studienteilnehmer mit einem Ansprechen PR oder besser resp. einem CR resp. einem sCR nach Behandlungsgruppe auf der Grundlage des Computeralgorithmus zusammenzufassen.</p> <p><i>Dauer des Ansprechens</i></p> <p>Die Dauer des Ansprechens, die Dauer eines CR oder besser und die Dauer der MRD-Negativität werden deskriptiv unter Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzern für jede Behandlungsgruppe auf der Grundlage des Computeralgorithmus dargestellt.</p> <p><i>Patientenberichtete Endpunkte (ITT-Population)</i></p> <p>Die Analysen der PRO-Daten werden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Liegen von einem Studienteilnehmer zu einer Visite mehrere Datensätzen vor, wird derjenige, der dem Datum der Visite am nächsten liegt, als geplante Erhebung herangezogen.</p> <p>Die Rücklaufquoten der vollständig ausgefüllten Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L werden zu jedem Erhebungszeitpunkt basierend auf der tatsächlichen Anzahl der erhaltenen PRO-Erhebungsbögen gegenüber der erwarteten Anzahl PRO-Erhebungsbögen ermittelt.</p> <p>Es werden deskriptive Statistiken für die Ausgangswerte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L nach Behandlungsarm und für die gesamte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienpopulation berechnet. Die deskriptiven Statistiken und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt werden nach Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p>Es wird eine Analyse mittels gemischten Modells mit Messwiederholungen durchgeführt, um die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt zwischen den beiden Behandlungsarmen zu schätzen. Studienteilnehmer der ITT-Population mit einem Ausgangswert und mindestens einem Wert nach dem Ausgangswert werden in die Analyse einbezogen. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird an ein Modell mit gemischten Effekten angepasst, das die Studienteilnehmer als Zufallseffekt und den Ausgangswert, den Behandlungsarm, den Zeitpunkt in Wochen und die Interaktion zwischen Behandlung und Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte umfasst. In Liniendiagrammen wird Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit dem Standardfehler im zeitlichen Verlauf für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Eine mittlere Veränderung zwischen 5 und 10 Punkten auf der Skala von 1 bis 100 des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 wurde von den Studienteilnehmern als auffällig definiert und als signifikante Veränderung oder bedeutender wichtiger Unterschied angesehen (EORTC Quality of Life Group).</p> <p>Für die wichtigsten PRO-Endpunkte wird die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung ermittelt. Eine verteilungsbasierte Methode wird verwendet, um die Verbesserung bzw. die Verschlechterung zu definieren, d. h. eine halbe Standardabweichung des zu Studienbeginn über beide Behandlungsgruppen vorliegenden Mittelwertes.</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung wird anhand deskriptiver Statistiken wie Mittelwert inkl. Standardabweichung sowie Median inkl. Bereich zusammengefasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mit Hilfe von Kaplan-Meier-Methoden abgeschätzt. Das Hazard Ratio für D-VRd relativ zu VRd inkl. 95%-Konfidenzintervall wird mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit den zur Randomisierung zugrunde gelegten Stratifizierungsfaktoren berechnet. Der Tod aufgrund einer Krankheitsprogression wird als Verschlechterung angesehen. Studienteilnehmer, die die Definition einer Verschlechterung nicht erfüllen, werden bei der letzten PRO-Bewertung zensiert. Studienteilnehmer ohne Ausgangswert und mindestens einem Wert nach dem Ausgangswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Kaplan-Meier-Kurven werden für die wichtigsten PRO-Endpunkte generiert, um die Zeit bis zur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verschlechterung und die zensierten Studienteilnehmer darzustellen.</p> <p><i>Sicherheit (Sicherheits-Population)</i></p> <p>Alle gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) werden in die Analyse einbezogen. Für jedes unerwünschte Ereignis werden für jeden Behandlungsarm die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, bei denen das gegebene Ereignis mindestens 1 mal auftritt, zusammengefasst. Die Inzidenz der TEAEs wird insgesamt, nach Behandlungsphase (Induktion/ASZT/Konsolidierung/Erhaltung), nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff gemäß MedDRA, nach Toxizitätsgrad und nach Beziehung zur Verabreichung der Studienbehandlung zusammengefasst.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben: Auf jeder Ebene (z. B. Systemorganklasse und/oder bevorzugter Begriff) wird bei der Berichterstattung über die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse ein Studienteilnehmer nur einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse dokumentiert wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: weiß vs. andere • ISS-Stadium: Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III • Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko vs. Standardrisiko vs. unbestimmt • Myelomtyp: IgG vs. Nicht-IgG • ECOG-PS: ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS ≥1 <p>Für die Verträglichkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <50 Jahre vs. 50 bis <65 Jahre vs. ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: weiß vs. andere • Leberfunktion: normal vs. beeinträchtigt • Nierenfunktion (CrCl): <60 ml/min/1,73m² vs. 60 bis <90 ml/min/1,73m² vs. ≥90 ml/min/1,73m² • Körpergewicht: ≤65 kg vs. >65 bis ≤85 kg, >85 kg
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<p>1. Datenschnitt (01.08.2023)</p> <p>a) randomisiert wurden: D-VRd: n=355 VRd: n=354</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>b) Induktion erhalten: D-VRd: n=351 VRd: n=347</p> <p>Induktion abgeschlossen: D-VRd: n=338 VRd: n=321</p> <p>Mobilisierung abgeschlossen: D-VRd: n=326 VRd: n=308</p> <p>Transplantation abgeschlossen: D-VRd: n=309 VRd: n=294</p> <p>Konsolidierung erhalten: D-VRd: n=274 VRd: n=262</p> <p>Konsolidierung abgeschlossen: D-VRd: n=273 VRd: n=259</p> <p>Erhaltung erhalten D-VRd: n=322 VRd: n=300</p> <p>Erhaltung laufend D-VRd: n=260 (davon Stopp Daratumumab n=207) VRd: n=159</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: D-VRd: n=355 VRd: n=354</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>1. Datenschnitt (01.08.2023)</p> <p>a) randomisiert wurden: D-VRd: n=355 VRd: n=354</p> <p>b) nicht behandelt wurden: D-VRd: n=4 VRd: n=7</p> <p>c) mindestens eine Studienmedikation erhalten haben: D-VRd: n=351 VRd: n=347</p> <p>d) Abbruch der Behandlung: <i>Abbruch der Behandlung Gesamt</i> D-VRd: n=95 VRd: n=188</p>

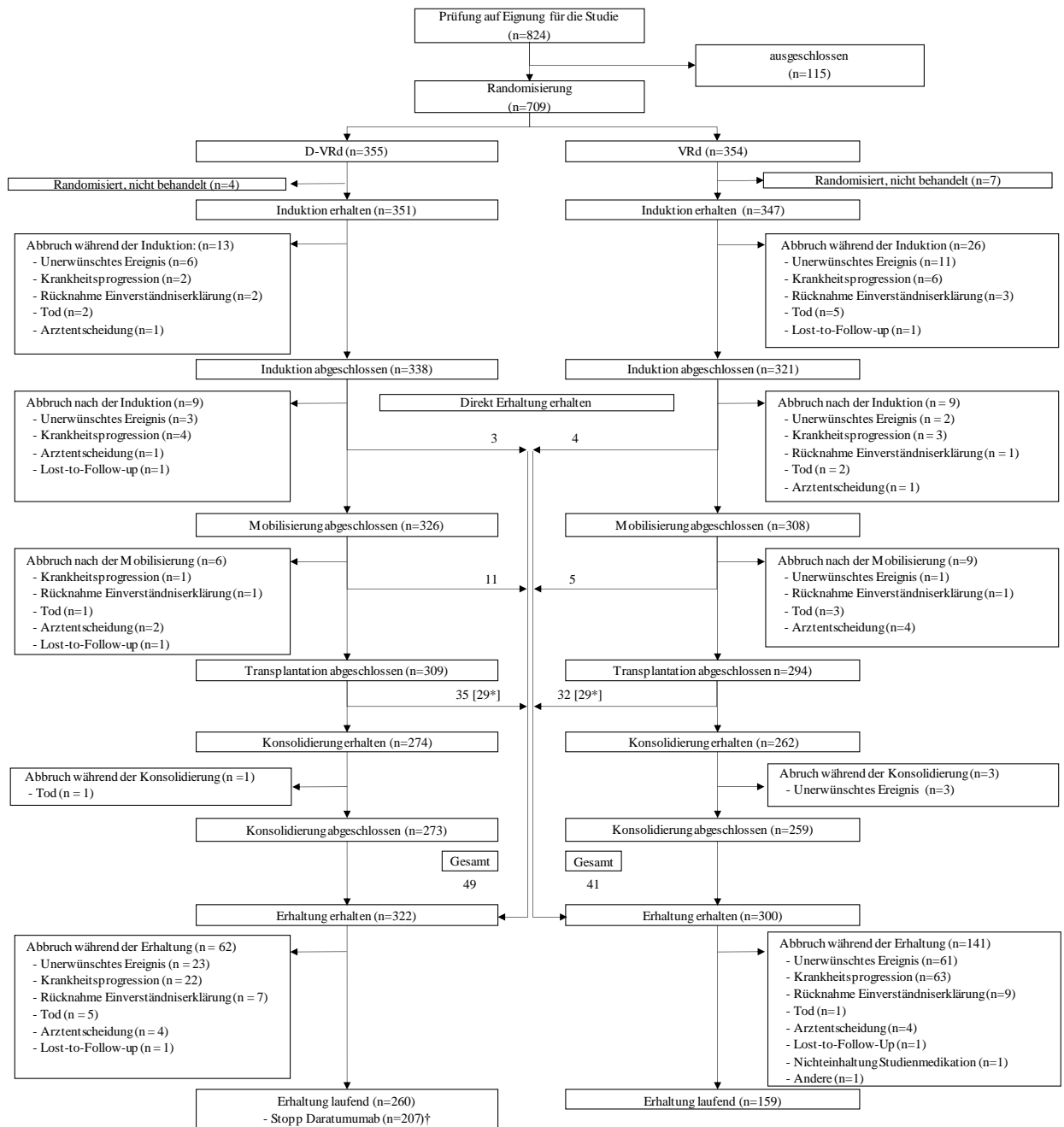
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Angabe nach Grund des Abbruchs</i> (Angabe in Klammern: während der Induktion, nach der Induktion, nach der Mobilisierung, während der Konsolidierung, während der Erhaltung)</p> <p>i. Krankheitsprogression: D-VRd: $n=2+4+1+0+22=29$ VRd: $n=6+3+0+0+63=72$</p> <p>ii. Unerwünschtes Ereignis D-VRd: $n=6+3+0+0+23=32$ VRd: $n=11+2+1+3+61=78$</p> <p>iii. Tod: D-VRd: $n=2+0+1+1+5=9$ VRd: $n=5+2+3+0+1=11$</p> <p>iv. Nichteinhaltung Studienmedikation: D-VRd: $n=0+0+0+0+0=0$ VRd: $n=0+0+0+0+1=1$</p> <p>v. Arztentscheidung: D-VRd: $n=1+1+2+0+4=8$ VRd: $n=0+1+4+0+4=9$</p> <p>vi. Lost-to-Follow-up: D-VRd: $n=0+1+1+0+1=3$ VRd: $n=1+0+0+0+1=2$</p> <p>vii. Rücknahme Einverständniserklärung: D-VRd: $n=2+0+1+0+7=10$ VRd: $n=3+1+1+0+9=14$</p> <p>viii. Andere: D-VRd: $n=0+0+0+0+0=0$ VRd: $n=0+0+0+0+1=1$</p> <p><i>Anzahl Abbrüche nach Therapiephase</i></p> <p>Abbruch während der Induktion: D-VRd: $n=13$ VRd: $n=26$</p> <p>Abbruch nach der Induktion: D-VRd: $n=9$ VRd: $n=9$</p> <p>Abbruch nach der Mobilisierung: D-VRd: $n=6$ VRd: $n=9$</p> <p>Abbruch während der Konsolidierung: D-VRd: $n=1$ VRd: $n=3$</p> <p>Abbruch während der Erhaltung: D-VRd: $n=62$ VRd: $n=141$</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p><i>Studienaufnahme:</i> 03.01.2019 Screening des ersten Studienteilnehmers 19.01.2019 Randomisierung des ersten Studienteilnehmers</p> <p>Das IDMC beurteilt die Verträglichkeitsdaten, nachdem etwa 100 Studienteilnehmer die Induktion plus Mobilisierung abgeschlossen haben. Eine weitere Beurteilung erfolgt nachdem etwa 100 Studienteilnehmer die Konsolidierung abgeschlossen haben. Eine Auswertung erfolgt hierfür nicht.</p> <p><i>1. Interimsanalyse (entspricht dem 1. Datenschnitt):</i> 01.08.2023</p> <p><i>Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt:</i></p> <p><i>Gesamtsequenz</i> Gesamtüberleben: D-VRd-Arm: 47,57 Monate VRd-Arm: 47,38 Monate Gesamt: 47,51 Monate</p> <p>PFS (primärer Endpunkt): D-VRd-Arm: 46,85 Monate VRd-Arm: 46,52 Monate Gesamt: 46,78 Monate</p> <p>EQ-5D VAS: D-VRd-Arm: 44,76 Monate VRd-Arm: 44,52 Monate Gesamt: 44,62 Monate</p> <p>EORTC QLQ-C30: D-VRd-Arm: 44,68 Monate VRd-Arm: 43,57 Monate Gesamt: 44,35 Monate</p> <p>EORTC QLQ-MY20: D-VRd-Arm: 44,68 Monate VRd-Arm: 43,55 Monate Gesamt: 44,30 Monate</p> <p>Verträglichkeitsendpunkte: D-VRd-Arm: 46,69 Monate VRd-Arm: 43,14 Monate Gesamt: 46,09 Monate</p> <p><i>Teilsequenz</i> Gesamtüberleben: D-VRd-Arm: 10,12 Monate VRd-Arm: 10,15 Monate Gesamt: 10,15 Monate</p> <p>PFS (primärer Endpunkt): D-VRd-Arm: 10,05 Monate VRd-Arm: 10,12 Monate Gesamt: 10,09 Monate</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		EQ-5D VAS: D-VRd-Arm: 9,86 Monate VRd-Arm: 9,73 Monate Gesamt: 9,79 Monate EORTC QLQ-C30: D-VRd-Arm: 9,86 Monate VRd-Arm: 9,69 Monate Gesamt: 9,76 Monate EORTC QLQ-MY20: D-VRd-Arm: 9,82 Monate VRd-Arm: 9,66 Monate Gesamt: 9,73 Monate Verträglichkeitsendpunkte: D-VRd-Arm: 10,28 Monate VRd-Arm: 10,15 Monate Gesamt: 10,19 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: D: Daratumumab; VRd: Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; del17p: 17p-Deletion; t(4;14): Translokation zwischen Chromosom 4 und 14; t(14;16): Translokation zwischen Chromosom 14 und 16; antiHBc: Hepatitis B Kern-Antigen; HBsAg: Hepatitis B Surface Antigen; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event); HBV: Hepatitis B Virus; UE: Unerwünschtes Ereignis; EMN: European Myeloma Network; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); eCRF: elektronischen Erhebungsbogens (electronic Case Report Form); NGS: Next Generation Sequencing;); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (very good Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CRAB: Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenbeteiligung (B); D: Daratumumab; ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); LLN: unterer Grenzwert des Normbereichs (Lower Limit of Normal); CT: Computertomographie; PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie Computertomographie; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); MRT: Magnetresonanztomographie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD-Epi: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); DLCO: Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide; HIV: Human Immunodeficiency Virus; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid); PCR: Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); HCV: Hepatitis C Virus; NYHA: New York Heart Association; EKG: Elektrokardiogramm; ECHO: Echokardiographie; MUGA: Multigates Acquisition; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Cyp3A4: Cytochrom P450 3A4; s.c.: subkutan; KOF: Körperoberfläche; p.o.: per os; i.v.: intravenös; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS2: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) nach der nächsten Therapielinie; rHuPH20: Rekombinante Humane Hyaluronidase (Recombinant Human Hyaluronidase); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); 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-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MRU: Medical Resource Utilization; HR: Hazard Ratio; Vtd: Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; IWRS: Interactives Web-basiertes Response System; IRC: Independent Review Committee; IMWG: International Myeloma Working Group; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; TEAE: Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ; IgG: Immunglobulin G; CrCl: Creatinin Clearance; VAS: Visuelle Analogskala.</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abkürzungen: Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

*Patienten, die aufgrund der COVID-19-Pandemie die Zyklen 5 und 6 im Anschluss an die Induktionstherapie erhielten.

†Nach einer mindestens 24-monatigen Erhaltungstherapie wurde Daratumumab bei Studienteilnehmern abgesetzt, die ein komplettes Ansprechen oder besser erreichten und eine anhaltende MRD-Negativität (bei oder unter des Schwellenwerts von 10-5) über 12 Monate aufrechterhielten; die Studienteilnehmer setzten die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizitäten fort.

Abbildung 4-397 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie PERSEUS (1. Datenschnitt: 01.08.2023)

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.

Tabelle 4-197 (Anhang 4-F): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PERSEUS (54767414MMY3014)

Studie: PERSEUS (54767414MMY3014)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 54767414MMY3014 (73, 80)	A
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3014 (62)	B
Studienbericht 54767414MMY3014 (1. Datenschnitt: 01.08.2023) (63)	C
ClinicalTrials.gov NCT03710603 (70) EU CTR EudraCT 2018-002992-16 (71) CTIS 2023-506125-10-00 (72)	D
Sonneveld et al. (69)	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 PERSEUS 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 PERSEUS wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppeneinteilung 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 Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko; definiert durch Anwesenheit der Aberrationen del17p, t[4;14] oder t[14;16], gemäß Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening).

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 PERSEUS wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaborergebnissen für β 2-Mikroglobulin and Albumin) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko; definiert durch Anwesenheit der Aberrationen del17p, t[4;14] oder t[14;16], gemäß Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening).

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 PERSEUS nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit 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 (24, 25) 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), das aus 2 Klinikern und 1 Statistiker besteht, eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss der Induktionsbehandlung (d. h. Zyklus 1 bis Zyklus 4) sowie der Stammzellmobilisierung und erneut nach etwa 100 Studienteilnehmern im Abschluss der Konsolidierung (d. h. Zyklus 5 und Zyklus 6). Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären PFS-Analyse prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei den beiden geplanten Interimsanalysen zum 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 PERSEUS auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

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 PERSEUS nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Dementsprechend werden dazu auch verschiedene *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* dokumentiert. Diese 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 (24, 25) 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), das aus 2 Klinikern und 1 Statistiker besteht, eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss der Induktionsbehandlung (d. h. Zyklus 1 bis Zyklus 4) sowie der Stammzellmobilisierung und erneut nach etwa 100 Studienteilnehmern im Abschluss der Konsolidierung (d. h. Zyklus 5 und Zyklus 6). Darüber hinaus wird das IDMC kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären PFS-Analyse prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei den beiden geplanten Interimsanalysen zum 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 PERSEUS auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

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 PERSEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie PERSEUS 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:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. In der Studie PERSEUS wurde die Randomisierungssequenz mittels einer Computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein interaktives Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird. Auf diese Weise ist auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III; basierend auf Zentrallaboregebnissen für β 2-Mikroglobulin and Albumin) und Zytogenetik (Standardrisiko vs. Hochrisiko; definiert durch Anwesenheit der Aberrationen del17p, t[4;14] oder t[14;16], gemäß

Bestätigung durch das Zentrallabor bei Screening). Fehlen Angaben zur Zytogenetik aus dem Zentrallabor, kann mit Zustimmung des Monitors auf die lokalen Ergebnisse zurückgegriffen werden. Sind zentrale und lokale zytogenetische Ergebnisse nicht verfügbar, wird für den Studienteilnehmer ein Standardrisiko angenommen.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind in der Studie PERSEUS nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass die Studienteilnehmer während der subkutanen Gabe von Daratumumab Reaktionen im Zusammenhang mit der Injektion erfahren, die eine Entblindung notwendig machen würden. Dementsprechend werden dazu auch verschiedene *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* dokumentiert. Diese 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 (24, 25) 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*), das aus 2 Klinikern und 1 Statistiker besteht, eingerichtet. Als unabhängige Experten sind sie nicht anderweitig an der Studie beteiligt. Sie überprüfen die Verträglichkeitsergebnisse nach etwa 100 Studienteilnehmern zum Abschluss der Induktionsbehandlung (d. h. Zyklus 1 bis Zyklus 4) sowie der Stammzellmobilisierung und erneut nach etwa 100 Studienteilnehmern im Abschluss der Konsolidierung (d. h. Zyklus 5 und Zyklus 6). Darüber hinaus wird das *IDMC* kumulative Sicherheitsdaten regelmäßig vor der primären PFS-Analyse prüfen und auch Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei den beiden geplanten Interimsanalysen zum 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 PERSEUS 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 PERSEUS keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie PERSEUS 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 PERSEUS ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie PERSEUS ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben 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 (24, 25) 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.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) 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. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist in der Studie PERSEUS 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 (24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben 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 (24, 25) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem Ansprechen PR oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 3,4 % (355-343)/355), für den VRd-Arm 6,2 % ((354-332)/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird für dieses Dossier der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* in der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) 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 innerhalb der ITT-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem Ansprechen PR oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 3,4 % (355-343)/355), für den VRd-Arm 6,2 % ((354-332)/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird für dieses Dossier der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* in der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* 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. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum Ansprechen* ist in der Studie PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten und auf den IMWG-Kriterien (24, 25) 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 *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem partiellen Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 3,4% (355-343)/355), für den VRd-Arm 6,2% ((354-332)/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* somit nicht 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 (24, 25) 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 *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird gemäß Statistischem Analyseplan in der Population der Studienteilnehmer mit einem partiellen Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem partiellen Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 3,4% (355-343)/355), für den VRd-Arm 6,2% ((354-332)/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. 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 PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist in der Studie PERSEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: MRD-Negativitätsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, 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

Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativitätsrate* ist in der Studie PERSEUS mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer der MRD-Negativität**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 *Dauer der MRD-Negativität* als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* wird innerhalb der Population mit einem kompletten Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem kompletten Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 24,8% (355-267/355) und für den VRd-Arm 52,5% (354-168/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* somit nicht 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 PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 *Dauer der MRD-Negativität* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* wird innerhalb der Population mit einem kompletten Ansprechen oder besser ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Population mit einem kompletten Ansprechen oder besser beträgt für den D-VRd-Arm 24,8% (355-267/355) und für den VRd-Arm 52,5% (354-168/354). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* 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 der MRD-Negativität* ist in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität* ist in der Studie PERSEUS mit einer niedrigen 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 Beginn, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie erhält, wird von dem behandelnden Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar 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 jedoch sonstige verzerrende Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Beginn, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie erhält, wird von dem behandelnden Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers eingeleitet. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 PERSEUS das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist in der Studie PERSEUS 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

Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EQ-5D-5L* in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ-5D-5L* zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,4% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VRd-Arm für 329 Studienteilnehmer (92,7%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument *EQ-5D-5L* vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument *EQ-5D-5L* ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,76 Monate, VRd: 44,45 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,73 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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 *EQ-5D-5L* vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,4% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VRd-Arm für 329 Studienteilnehmer (92,7%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EQ-5D-5L ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,76 Monate, VRd: 44,45 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,73 Monate).

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

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im D-VRd-Arm ist für 333 Studienteilnehmer (93,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-C30 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,57 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,69 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem

Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 333 Studienteilnehmer (93,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-C30 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,57 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,69 Monate).

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

Endpunkt: EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-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

Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im D-VRd-Arm ist für 331 Studienteilnehmer (93,2%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 322 Studienteilnehmer (91,0%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-MY20 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,55 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,82 Monate, VRd: 9,66 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 331 Studienteilnehmer (93,2%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 322 Studienteilnehmer (91,0%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-MY20 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,55 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,82 Monate, VRd: 9,66 Monate)

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

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im D-VRd-Arm ist für 333 Studienteilnehmer (93,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-C30 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,57 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,69 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die

Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (95,5% im D-VRd-Arm, 94,1% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen.

Im D-VRd-Arm ist für 333 Studienteilnehmer (93,8%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 323 Studienteilnehmer (91,2%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-C30 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,57 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,86 Monate, VRd: 9,69 Monate).

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

Endpunkt: EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-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

Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 in der ITT-Population nicht berücksichtigt.

In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im D-VRd-Arm ist für 331 Studienteilnehmer (93,2%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 322 Studienteilnehmer (91,0%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-MY20 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,55 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,82 Monate, VRd: 9,66 Monate).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, 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. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Um das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* für die Studie PERSEUS 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. Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem

Grund werden die verstorbenen Studienteilnehmer bei Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-MY20 in der ITT-Population nicht berücksichtigt. In der ITT-Population abzüglich der verstorbenen Studienteilnehmer ist die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-MY20 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90% (94,9% im D-VRd-Arm, 93,8% im VRd-Arm). Im D-VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 28 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 31 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im VRd-Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 16 Tag 1 oberhalb von 70%, um danach im Zyklus 19 Tag 1 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im D-VRd-Arm ist für 331 Studienteilnehmer (93,2%) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-MY20 vorhanden, für den VRd-Arm ist dieses für 322 Studienteilnehmer (91,0%) der Fall. Somit sind in beiden Armen insgesamt Daten von über 90% der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Die medianen Behandlungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 45,73 Monate, VRd: 42,19 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,33 Monate, VRd: 9,20 Monate). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich für das Instrument EORTC QLQ-MY20 ebenfalls nur geringfügig (Gesamtsequenz: D-VRd: 44,68 Monate, VRd: 43,55 Monate, Teilsequenz: D-VRd: 9,82 Monate, VRd: 9,66 Monate) In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* in der Studie PERSEUS als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen* ist in der Studie PERSEUS mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Sicherheitspopulation beträgt für die Studie PERSEUS für den D-VRd-Arm 1% ((355-351)/355), für den VCd-Arm 2% ((354-347)/354). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**Gesamtsequenz**

ja nein **Gesamt UE**

ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**

ja nein **Schwerwiegende UE**

ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Teilsequenz

- ja nein **Gesamt UE**
- ja nein **Schwere UE (CTCA-Grad ≥ 3)**
- ja nein **Schwerwiegende UE**
- ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der Unerwünschten Ereignisse verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für Gesamt UE und für UE, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Schwerwiegende UE kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Sowohl für die Gesamtsequenz als auch für die Teilsequenz unterscheiden sich die Behandlungsdauern und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Behandlungsarmen kaum, sodass hierdurch keine Verzerrung zu erwarten ist.

Eine potenziell informative Zensierung kann für Gesamt UE als unwahrscheinlich angesehen werden, da sowohl im D-VRd-Arm als auch im VRd-Arm zum 1. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer ein Ereignis Gesamt UE erfahren haben (Gesamtsequenz und Teilsequenz: D-VRd-Arm: 99,4%, VRd-Arm: 99,1%,) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. Zudem ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Gesamt UE mit 0,26 Monaten in beiden Armen (Gesamtsequenz und Teilsequenz) weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer für die Endpunktkategorie Verträglichkeit, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Gesamt UE* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-VRd-Arm 92,0% und im VRd-Arm 85,9% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich nur noch ca. 10% der Studienteilnehmer im D-VRd-Arm und ca. 15% der Studienteilnehmer im VRd-Arm in Bezug auf den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Zudem ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit 1,02 Monaten (D-VRd-Arm, Gesamtsequenz und Teilsequenz) bzw. 4,67 Monaten (VRd-Arm, Gesamtsequenz und Teilsequenz) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende UE treten in beiden Armen zum 1. Datenschnitt seltener auf (Gesamtsequenz: D-VRd-Arm: 57,0%, VRd-Arm: 49,3%, Teilsequenz: D-VRd-Arm: 37,0%, VRd-Arm: 36,3%). Für die Gesamtsequenz liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender UE* für den D-VRd-Arm bei 26,81 Monaten, für den VRd-Arm bei 40,51 Monaten unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* für die Gesamtsequenz unwahrscheinlich angesehen werden kann. Für die Teilsequenz ist die Zeit bis zum Auftreten *Schwerwiegender UE* nicht erreicht. Damit kann eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen* stellen Therapieabbrüche aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse konkurrierende Ereignisse dar. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE führt dazu, dass UE, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Die Anzahl der UE, die das betrifft, ist nicht bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Gesamtsequenz

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Gesamt UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Teilsequenz

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Gesamt UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PERSEUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Diese werden anschließend nach MedDRA kodiert. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Sicherheitspopulation beträgt für die Studie PERSEUS für den D-VRd-Arm 1% ((355-351)/355), für den VCd-Arm 2% ((354-347)/354). Diese Abweichungen liegen weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis 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 *Gesamt UE* und für *UE, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende UE* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes infolge einer informativen Zensierung haben.

Sowohl für die Gesamtsequenz als auch für die Teilsequenz unterscheiden sich die Behandlungsdauern und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Behandlungsarmen kaum, sodass hierdurch keine Verzerrung zu erwarten ist.

Eine potenziell informative Zensierung kann für *Gesamt UE* als unwahrscheinlich angesehen werden, da sowohl im D-VRd-Arm als auch im VRd-Arm zum 1. Datenschnitt bereits nahezu alle Studienteilnehmer ein Ereignis *Gesamt UE* erfahren haben (Gesamtsequenz und Teilsequenz: D-VRd-Arm: 99,4%, VRd-Arm: 99,1%,) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist. Zudem ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von *Gesamt UE* mit 0,26 Monaten in beiden Armen (Gesamtsequenz und Teilsequenz) weit unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer für die Endpunktkategorie Verträglichkeit, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Gesamt UE* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen zum 1. Datenschnitt im D-VRd-Arm 92,0% und im VRd-Arm 85,9% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich nur noch ca. 10% der Studienteilnehmer im D-VRd-Arm und ca. 15% der Studienteilnehmer im VRd-Arm in Bezug auf den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Zudem ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* mit 1,02 Monaten (D-VRd-Arm, Gesamtsequenz und Teilsequenz) bzw. 4,67 Monaten (VRd-Arm, Gesamtsequenz und Teilsequenz) unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende UE treten in beiden Armen zum 1. Datenschnitt seltener auf (Gesamtsequenz: D-VRd-Arm: 57,0%, VRd-Arm: 49,3%, Teilsequenz: D-VRd-Arm: 37,0%, VRd-Arm: 36,3%). Für die Gesamtsequenz liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten *Schwerwiegender UE* für den D-VRd-Arm bei 26,81 Monaten, für den VRd-Arm bei 40,51 Monaten unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauer, sodass eine potenziell informative Zensierung für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* für die Gesamtsequenz unwahrscheinlich angesehen werden kann. Für die Teilsequenz ist die Zeit bis zum Auftreten *Schwerwiegender UE* nicht erreicht. Damit kann eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen* stellen Therapieabbrüche aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse konkurrierende Ereignisse dar. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als *UE* führt dazu, dass *UE, die zum Abbruch geführt hätten*, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Die Anzahl der *UE, die das betrifft*, ist nicht bekannt.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die *Gesamtsequenz* der Studie PERSEUS für die Endpunkte *Gesamt UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegende UE* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit. Für die *Teilsequenz* der Studie PERSEUS ergibt sich für die Endpunkte *Gesamt UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zugunsten 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 der ser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

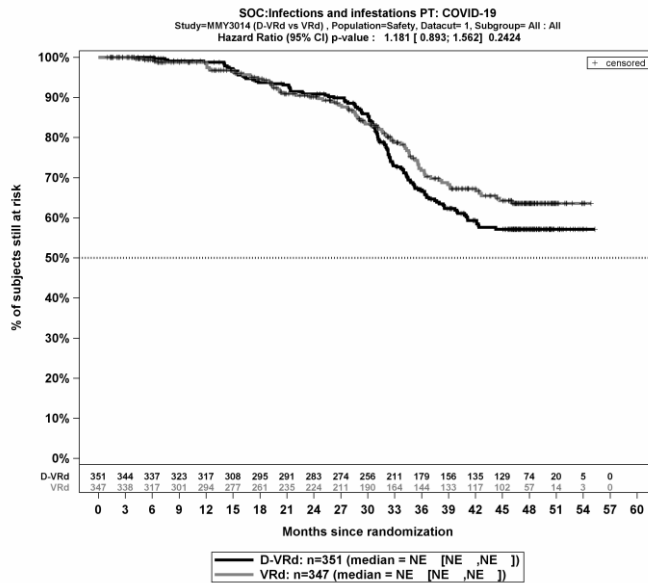
Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

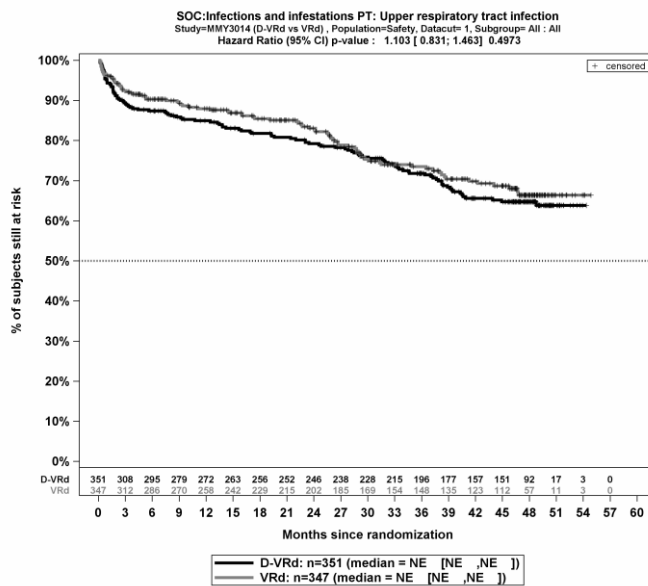
In diesem Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen und Bevorzugten Begriffen mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) für die Studie PERSEUS für den 1. Datenschnitt dargestellt. Zunächst werden die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtsequenz und anschließend für die Teilsequenz präsentiert.

Gesamtsequenz

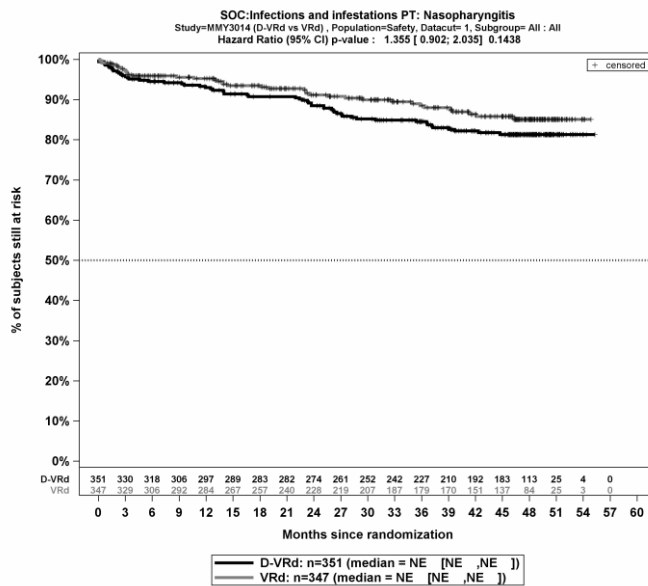
Gesamt UE



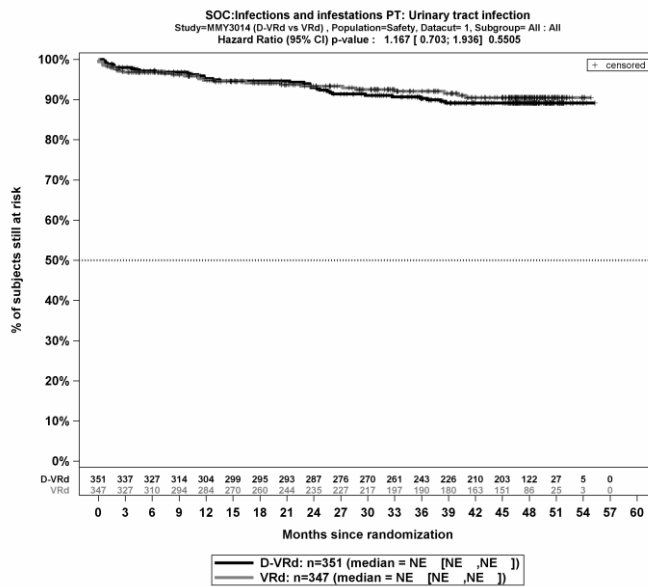
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT COVID-19, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



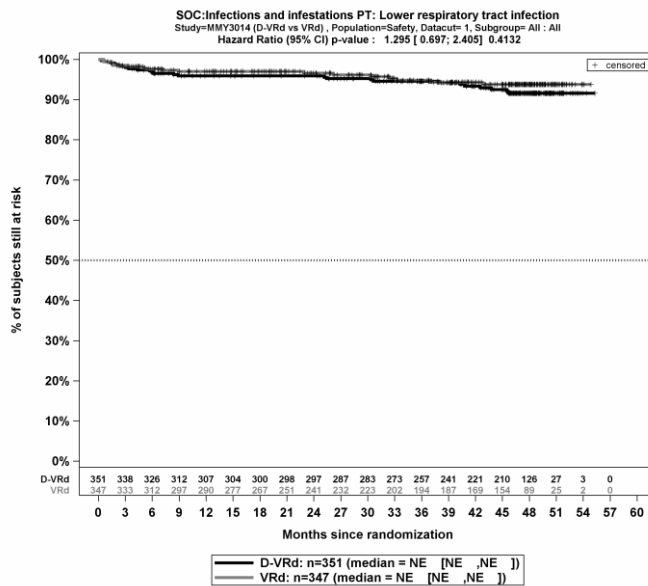
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Infektion der oberen Atemwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



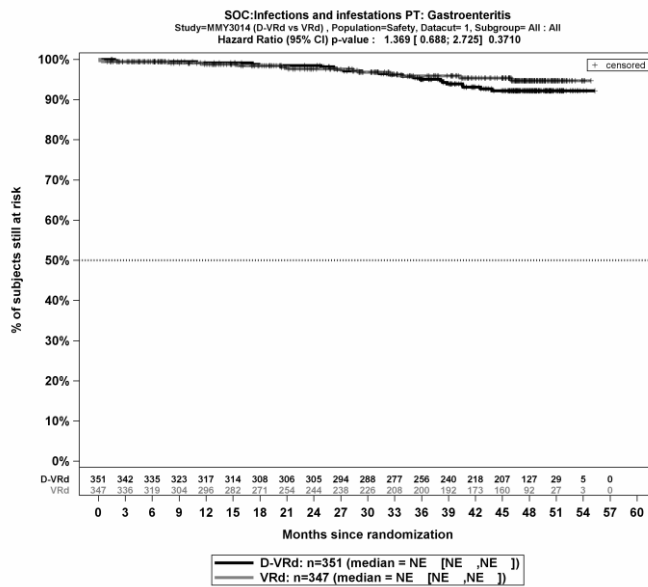
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Nasopharyngitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



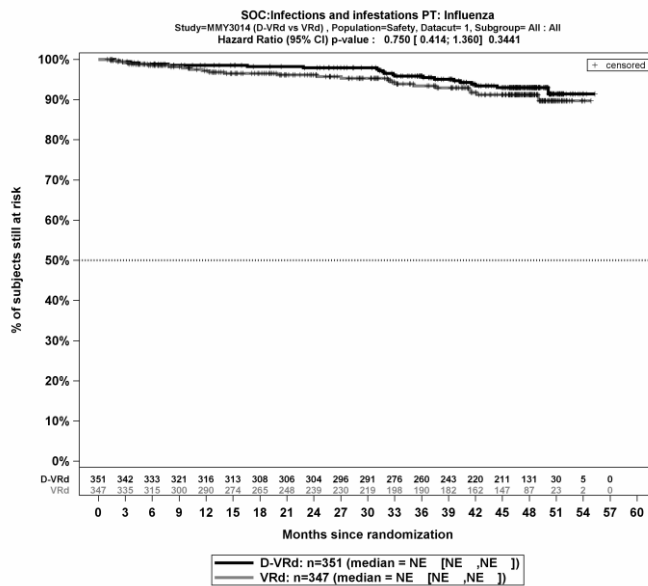
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Harnwegsinfektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



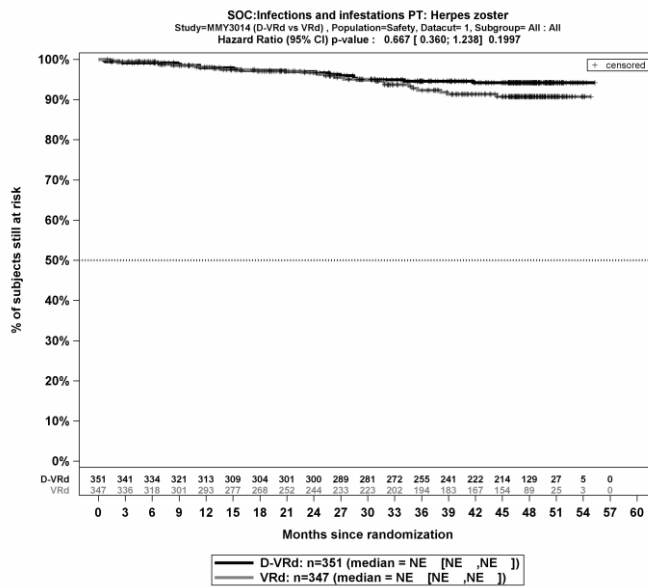
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Infektion der unteren Atemwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



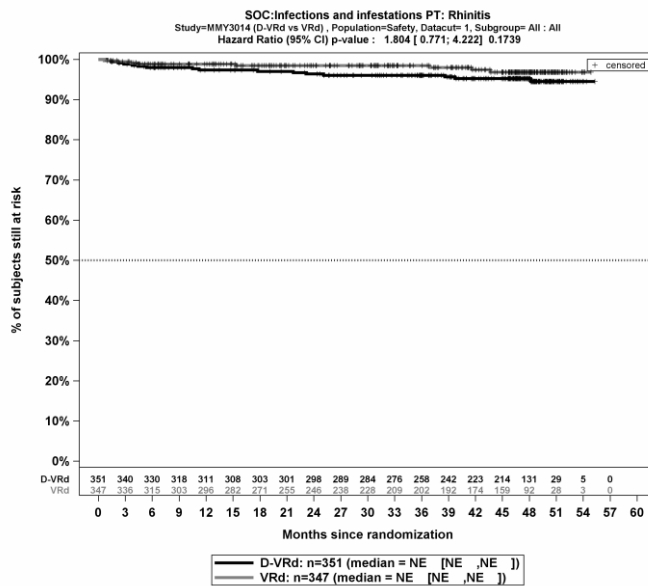
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Gastroenteritis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



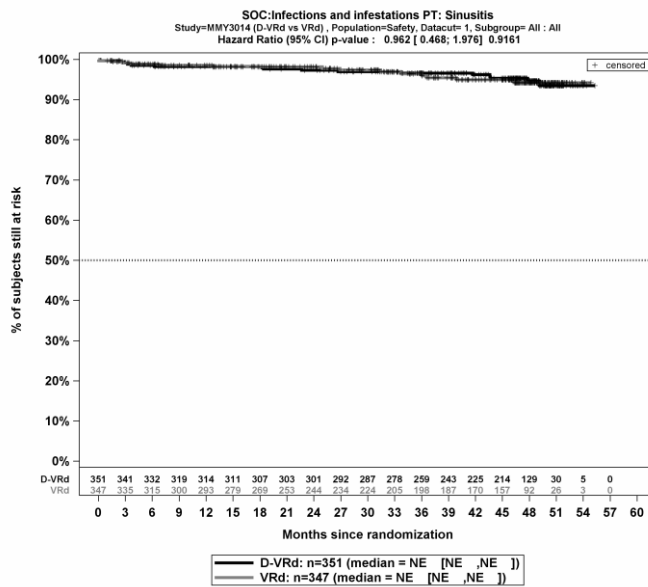
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Grippe, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



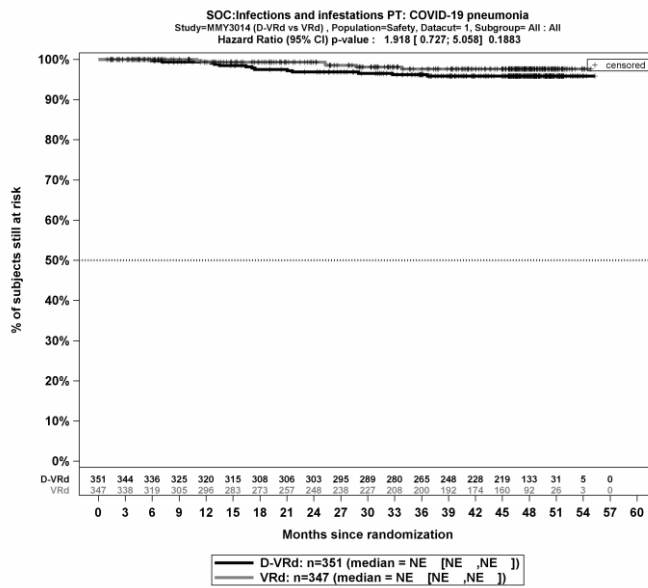
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Herpes zoster, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



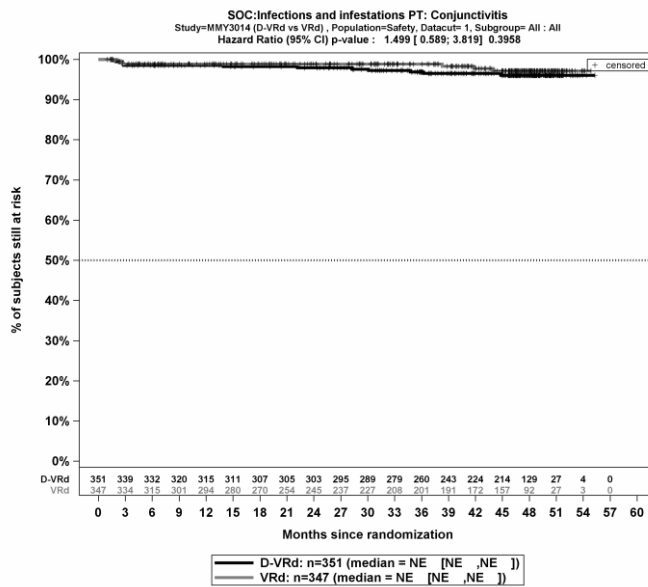
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Rhinitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



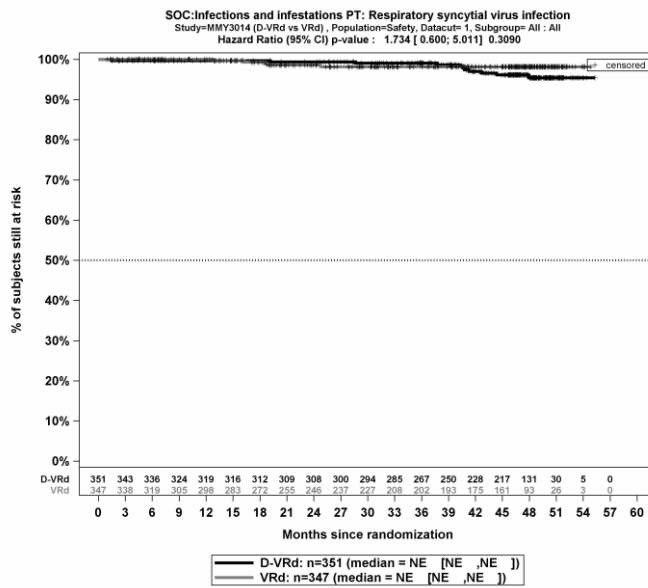
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sinusitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



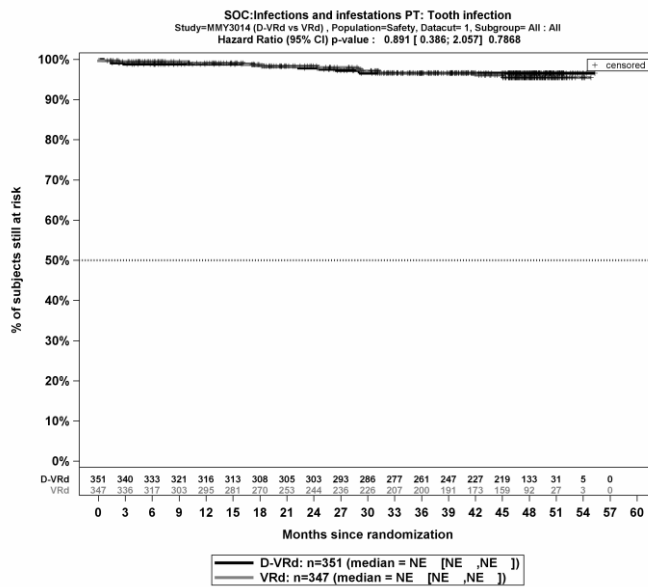
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT COVID-19-Lungenentzündung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



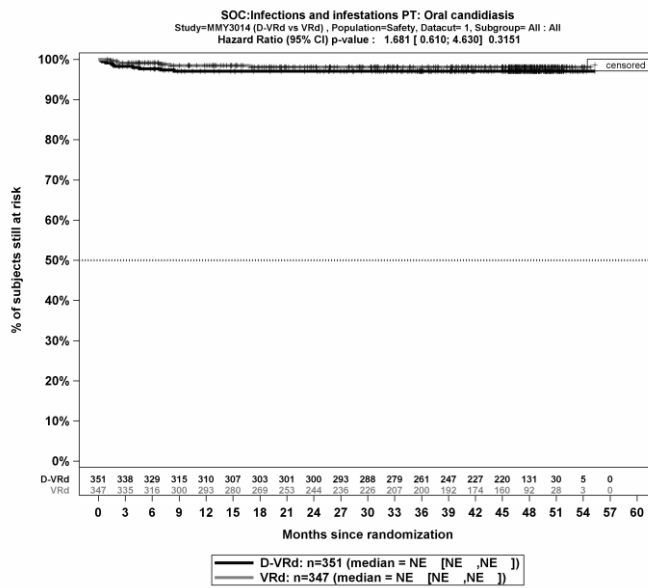
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Konjunktivitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



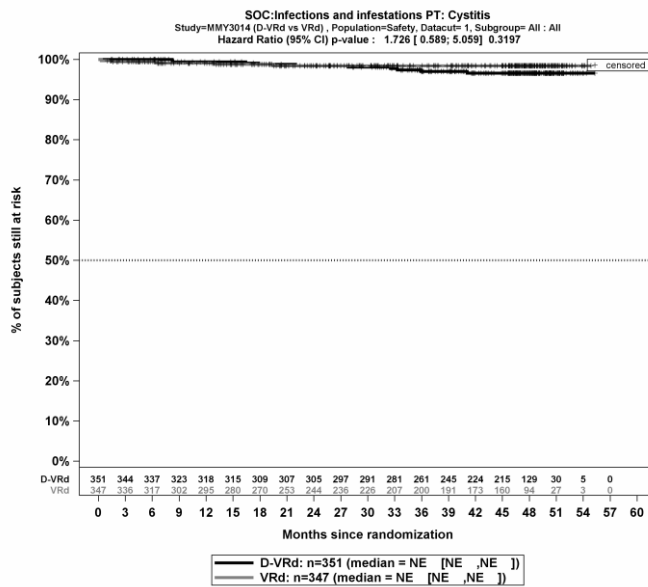
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Respiratorische Synzytial-Virus-Infektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



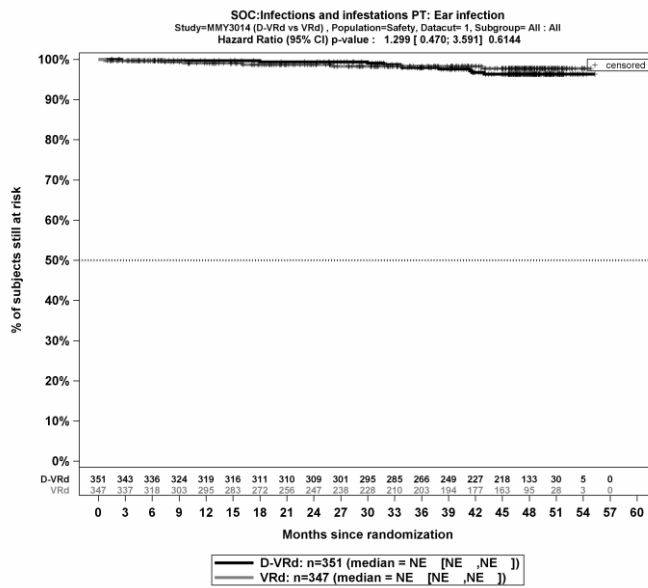
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Zahninfektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



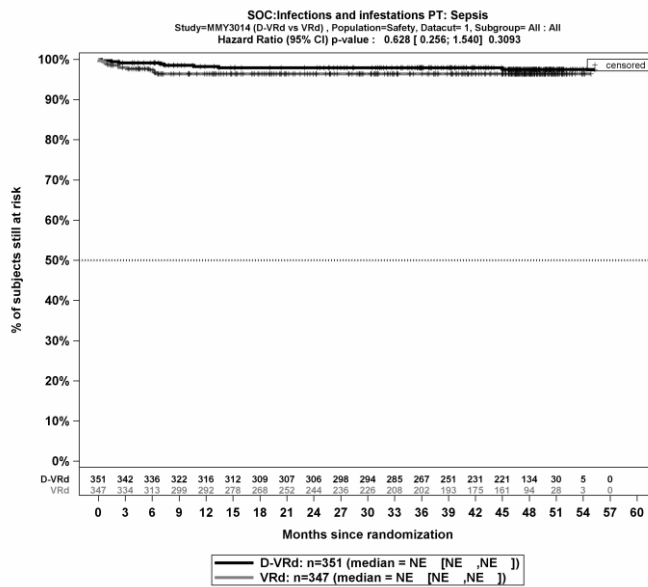
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Orale Candidose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



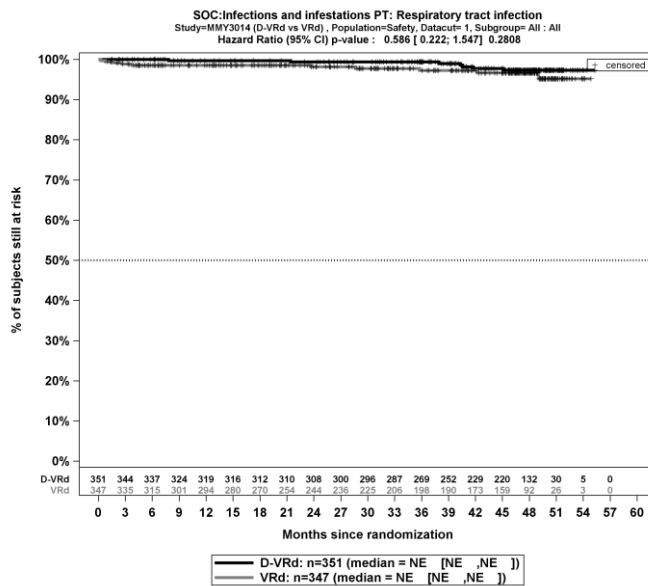
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Zystitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



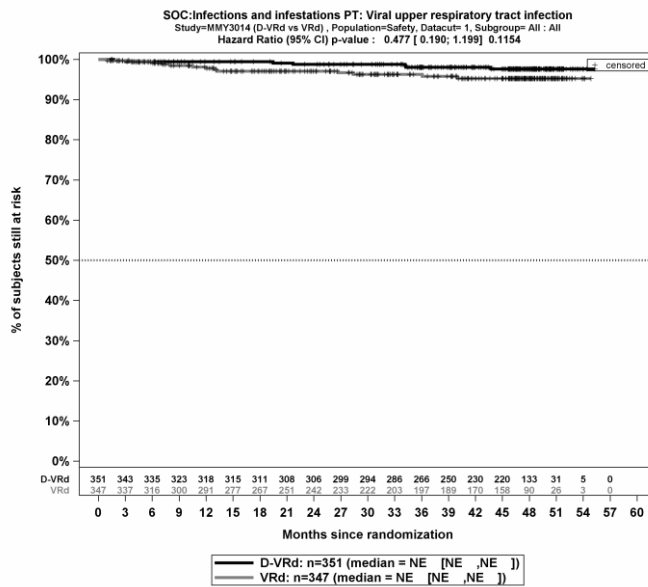
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ohreninfektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



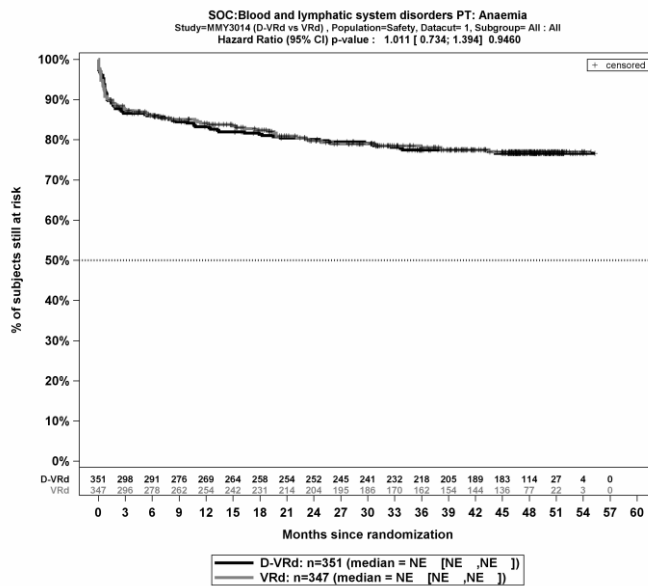
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



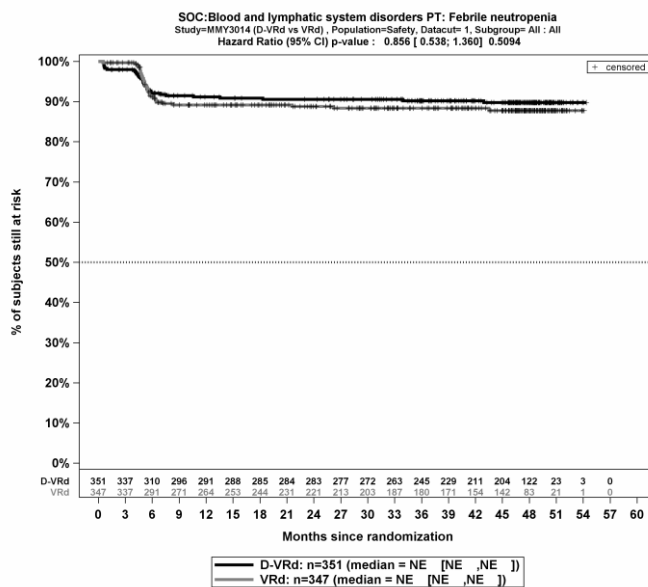
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Atemwegsinfektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



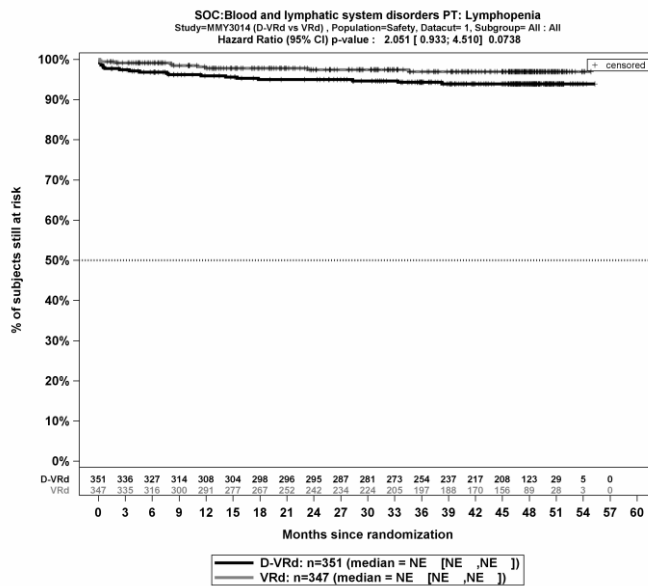
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Virale Infektion der oberen Atemwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



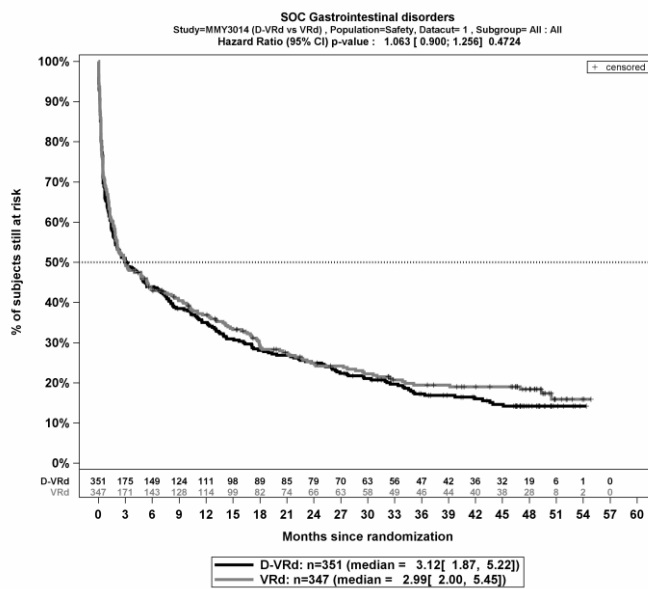
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Anämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



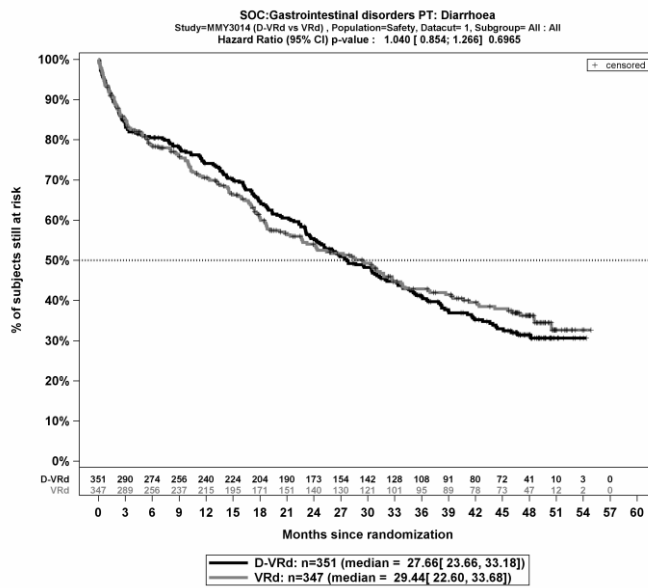
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



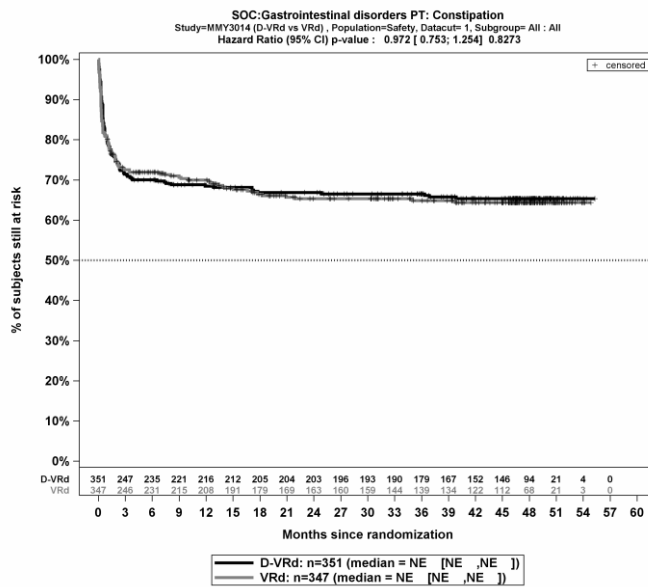
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Lymphopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



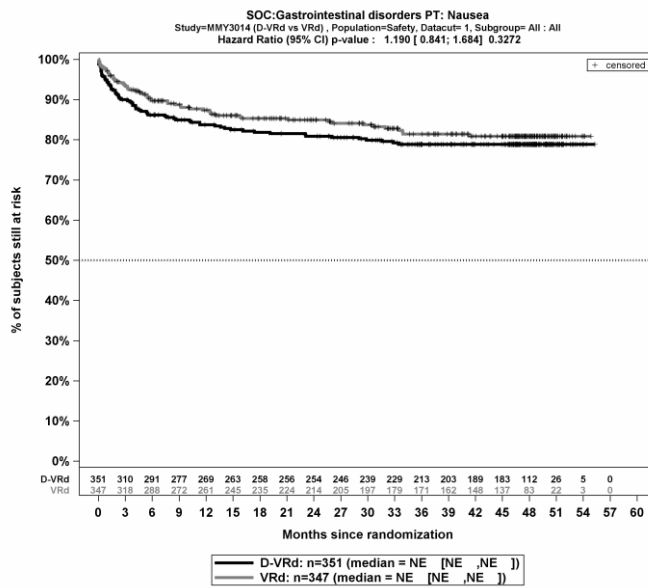
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



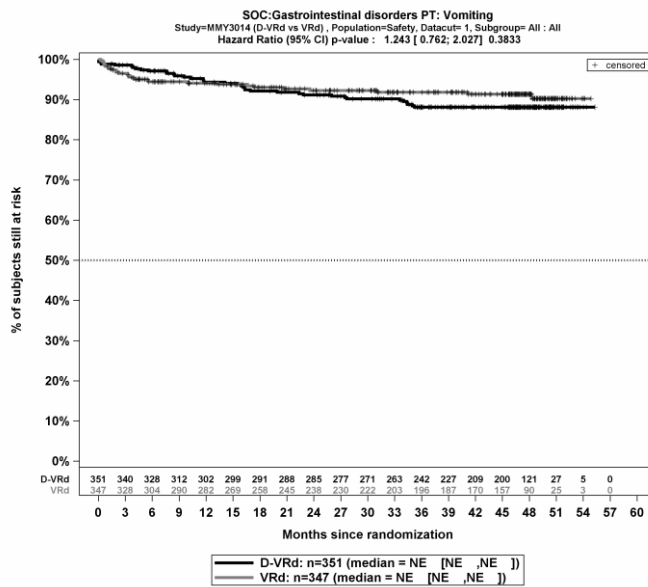
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



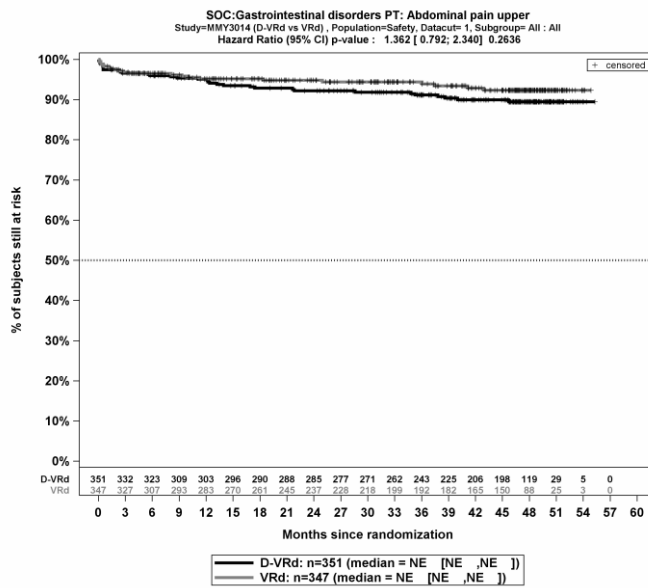
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Obstipation, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



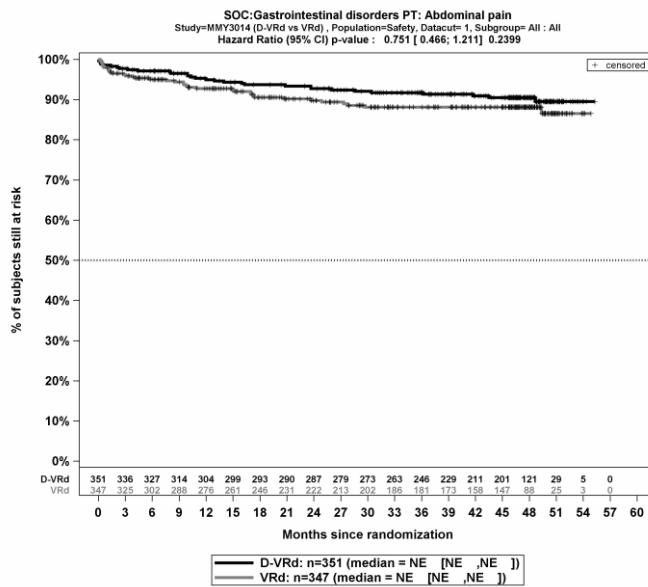
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Übelkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



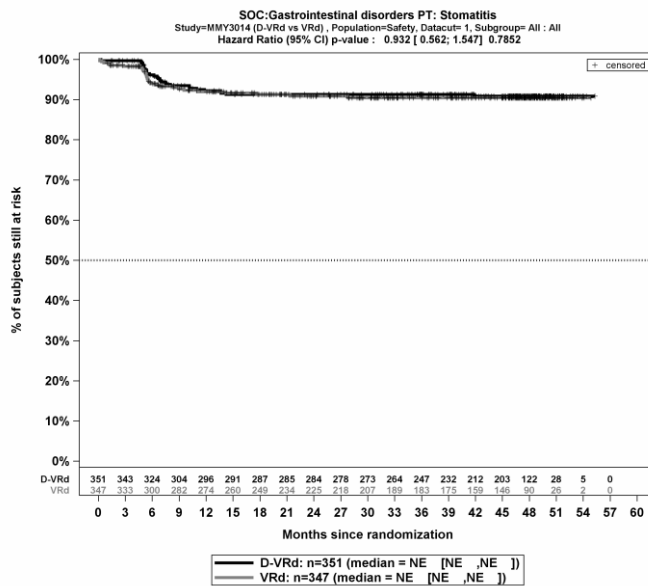
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Erbrechen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



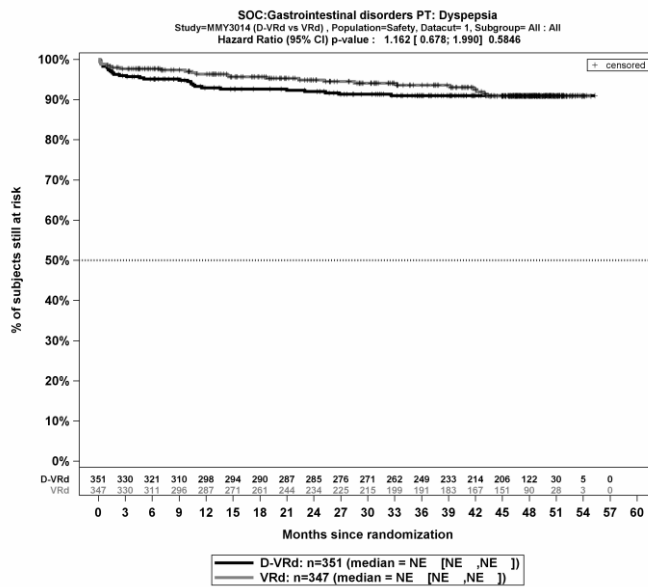
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen Oberbauch, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



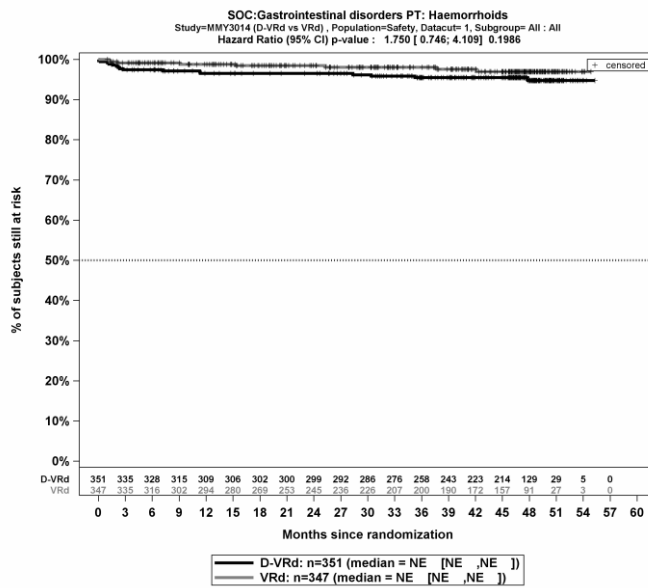
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Abdominalschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



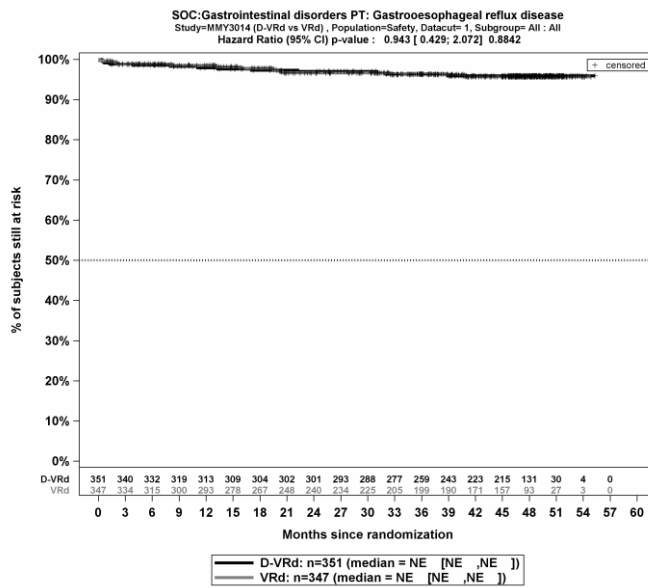
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Stomatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



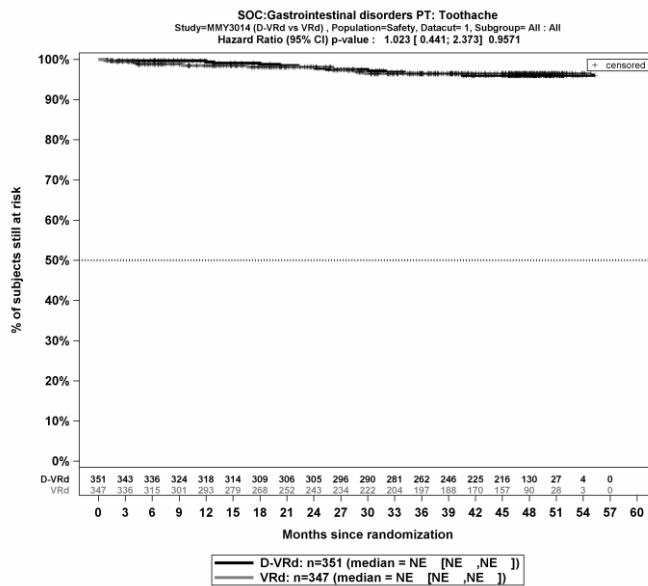
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dyspepsie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. **Datenschnitt**, Gesamtsequenz



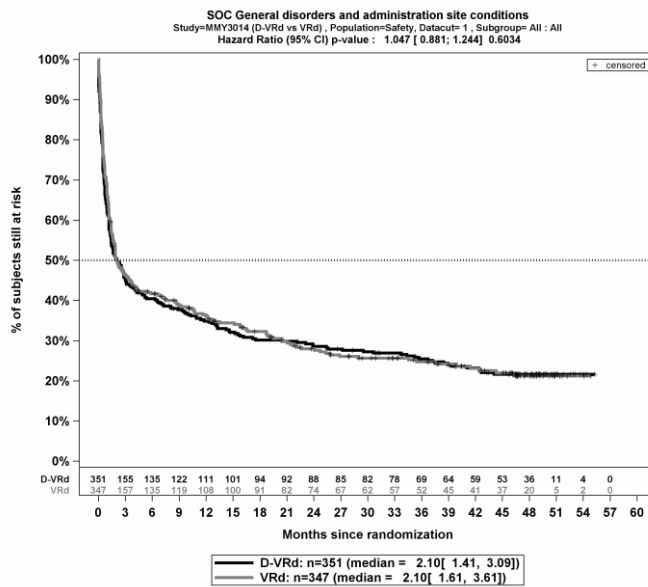
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hämorrhoiden, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



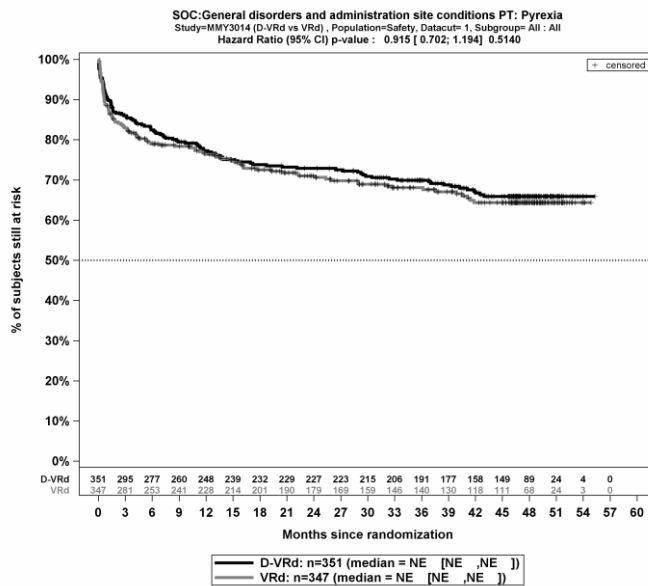
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



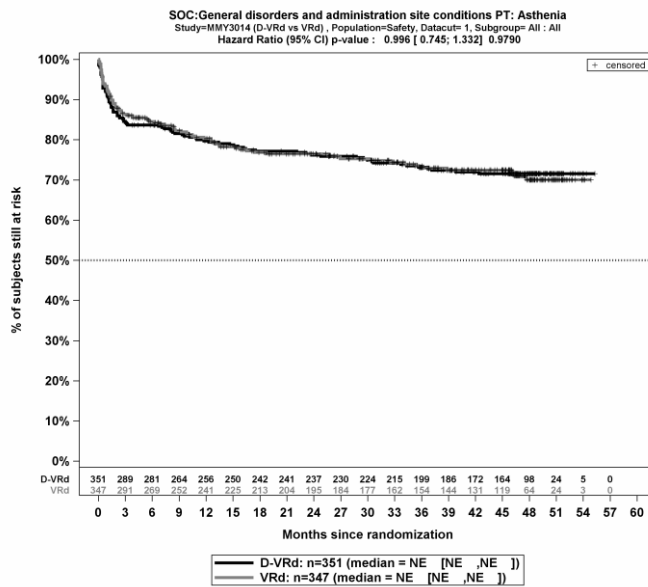
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Zahnschmerzen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



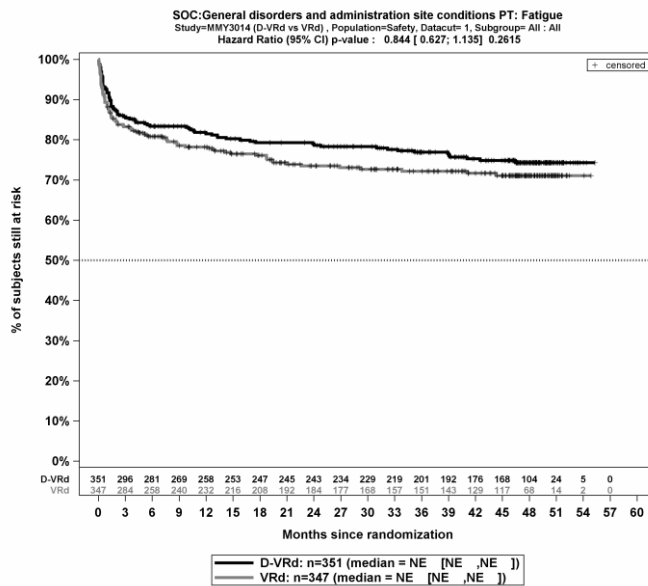
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



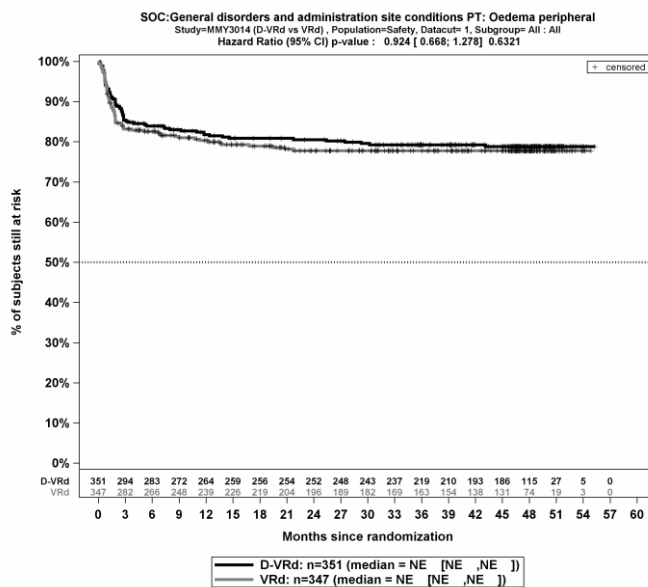
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Fieber, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



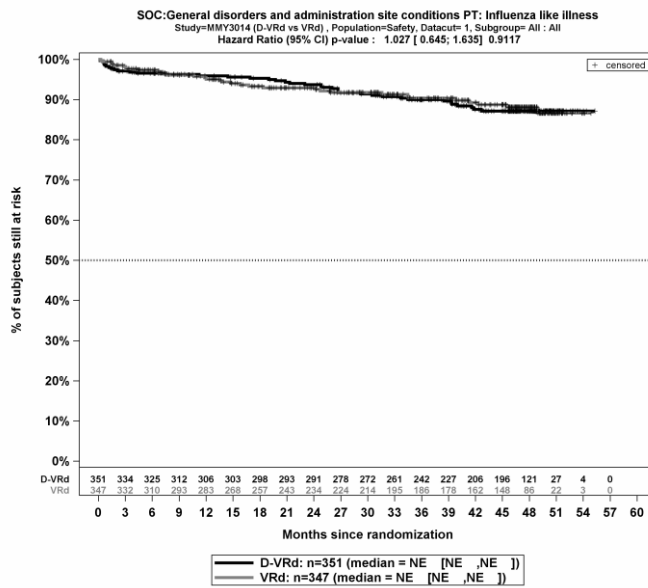
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Asthenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



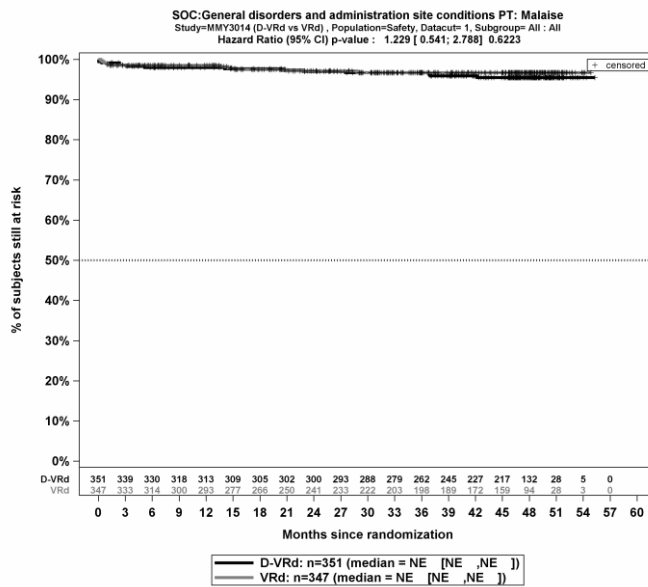
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ermüdung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



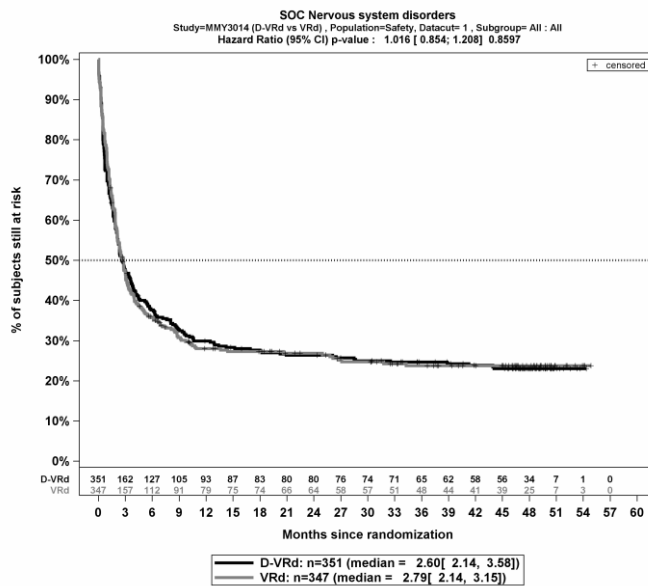
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ödem peripher, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



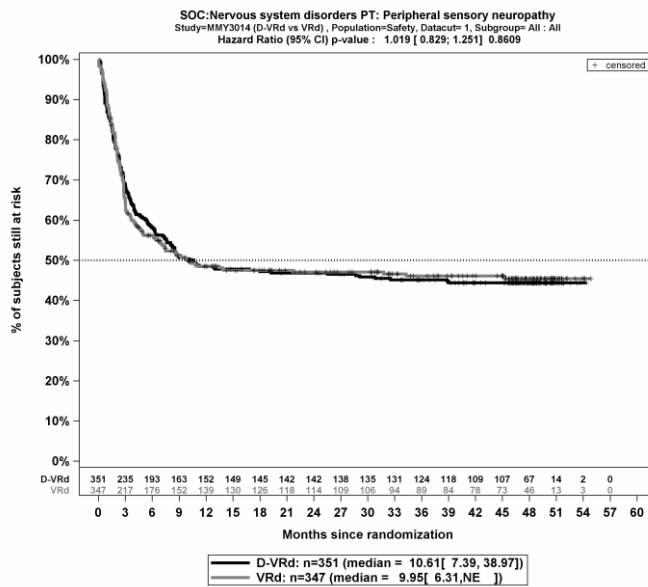
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Grippeähnliche Erkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



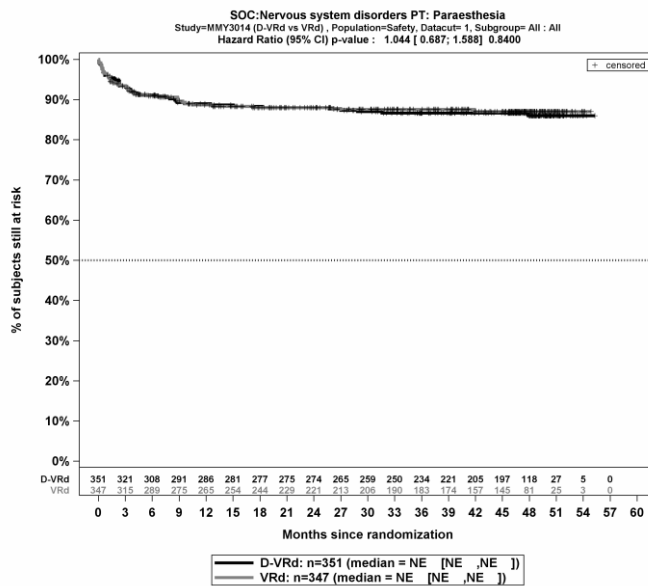
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Unwohlsein, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



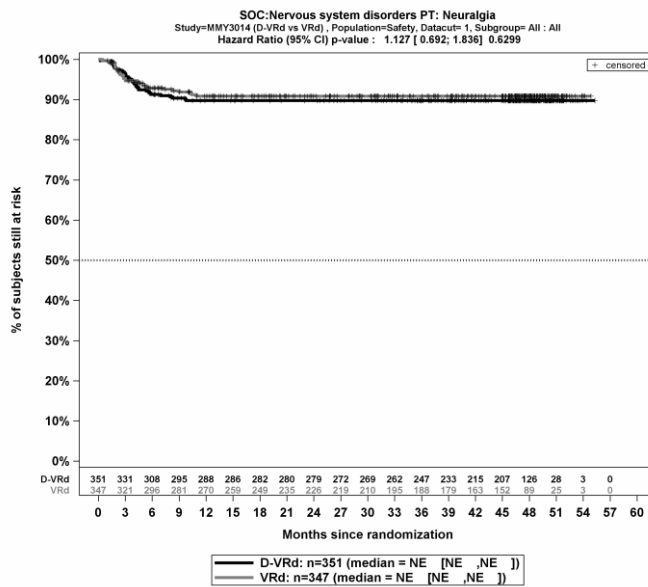
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



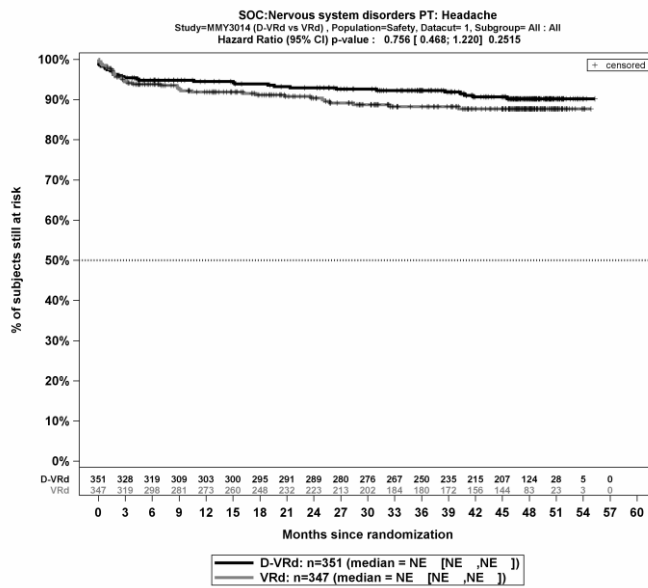
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



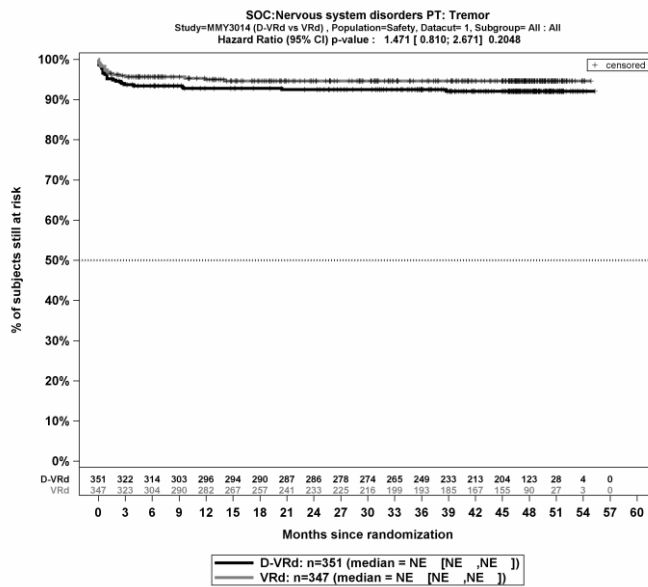
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Parästhesie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



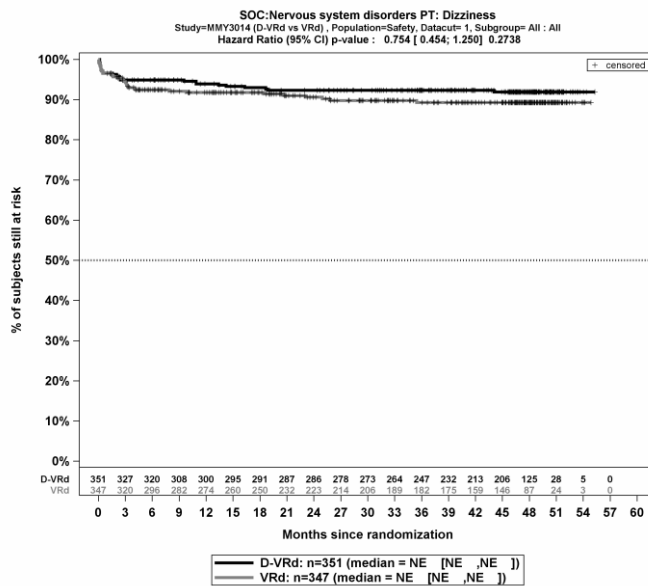
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Neuralgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



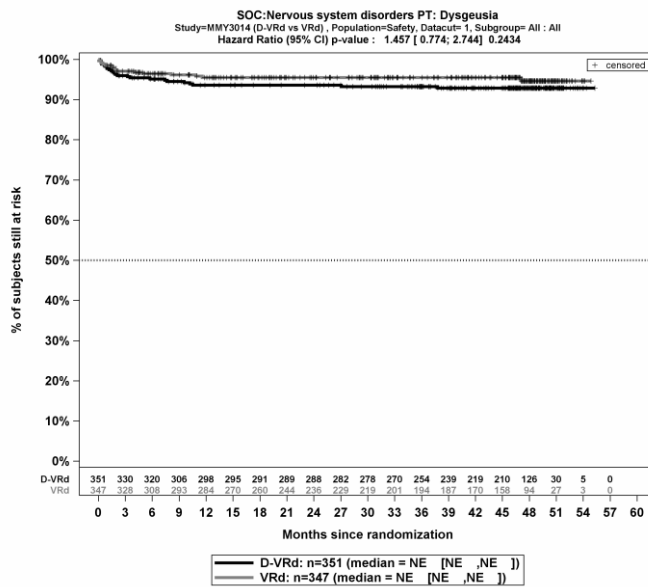
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Kopfschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



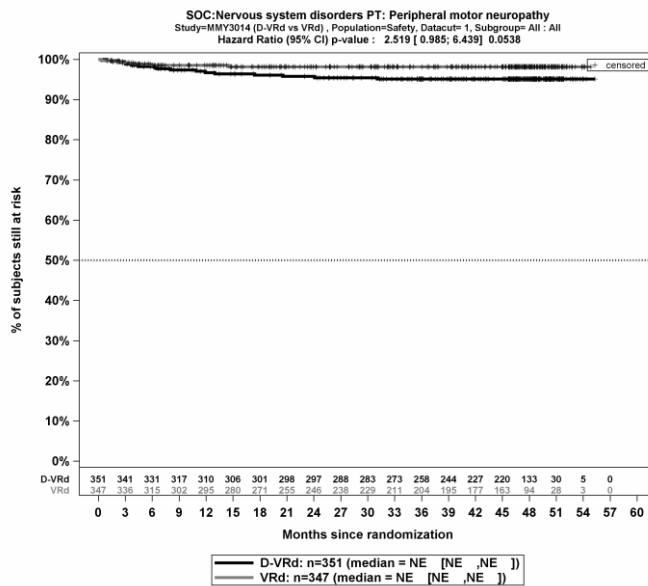
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tremor, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



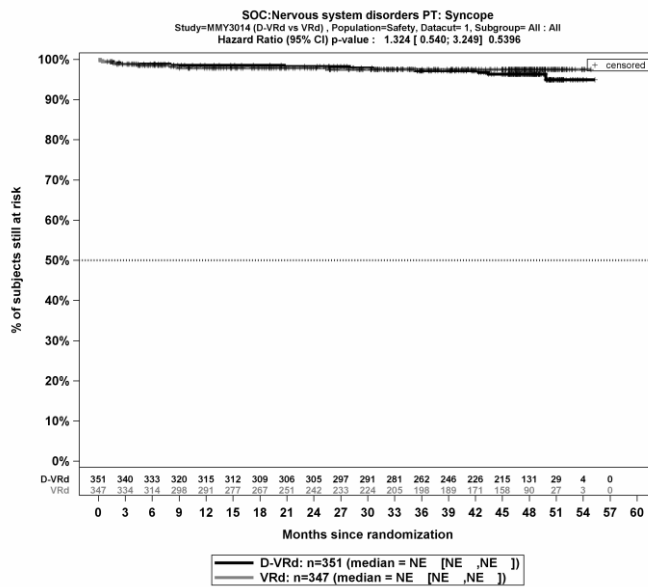
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schwindelgefühl, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



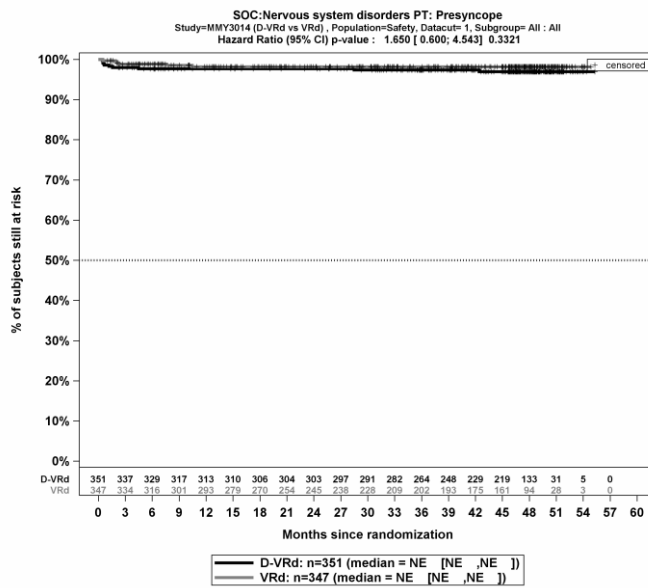
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Geschmacksstörung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



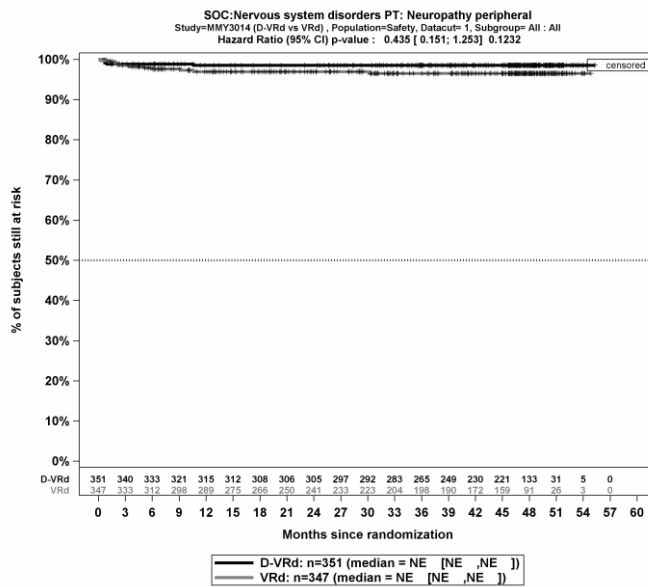
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere motorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



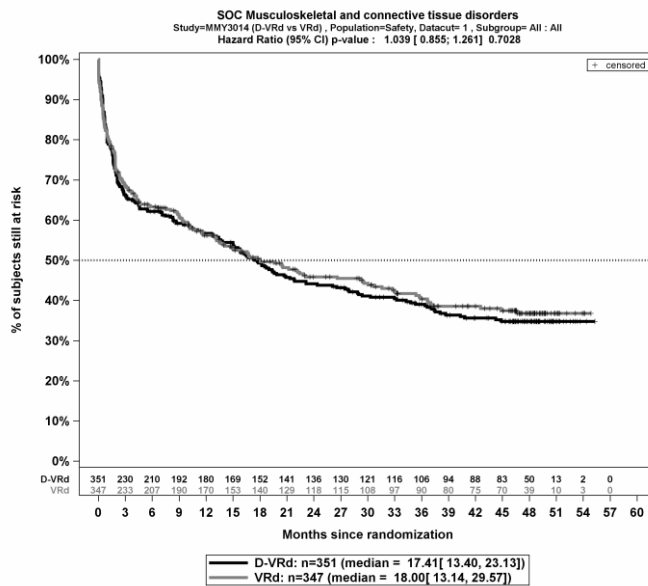
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Synkope, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



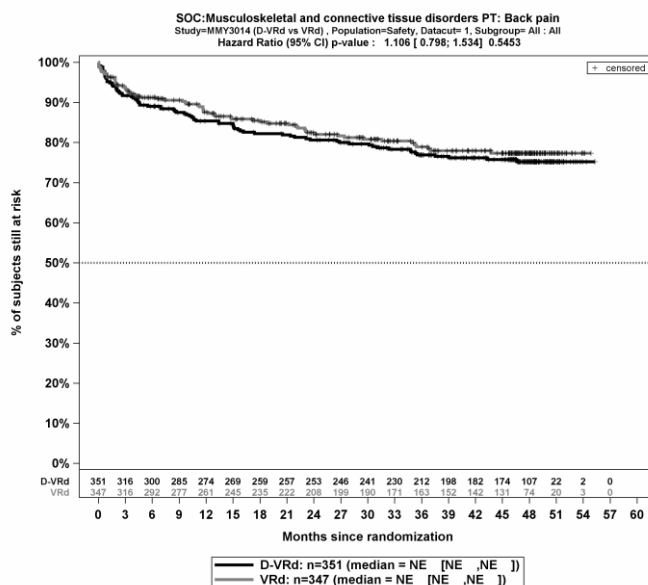
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Präsynkope, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



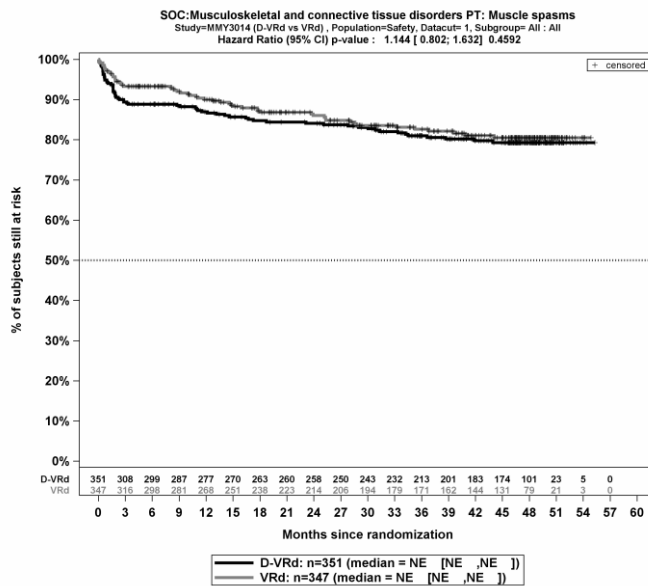
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



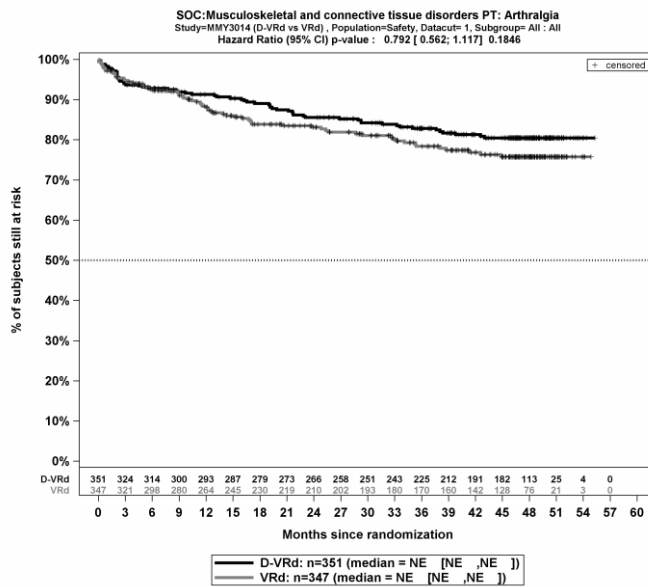
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



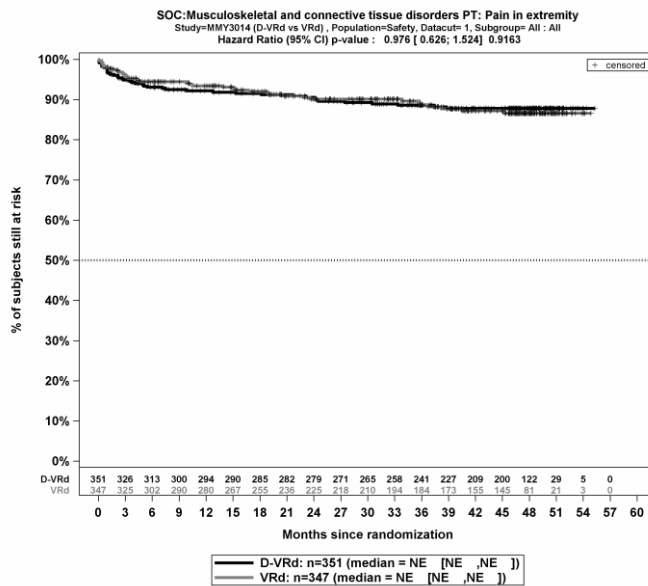
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Rückenschmerzen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



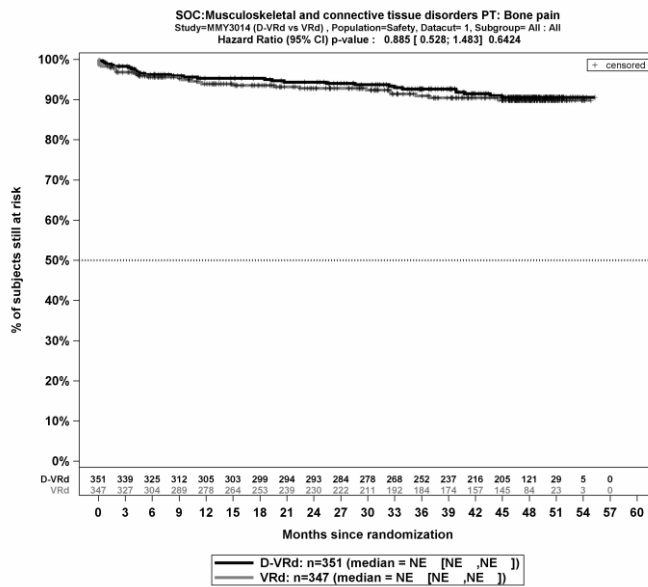
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Muskelspasmen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



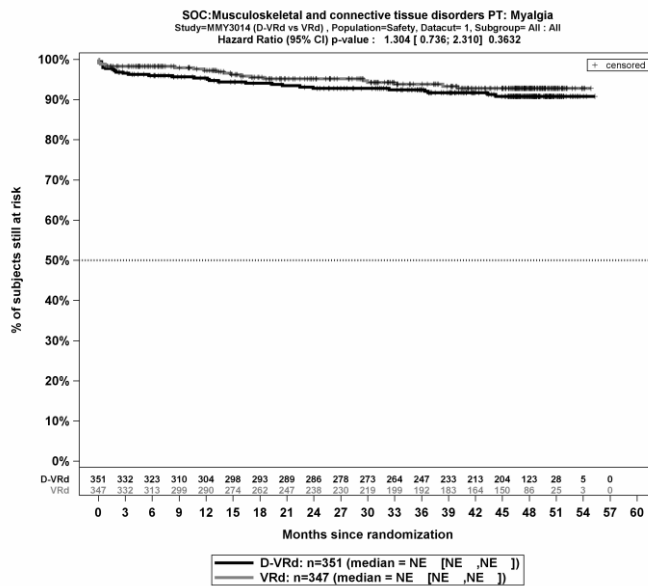
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Arthralgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



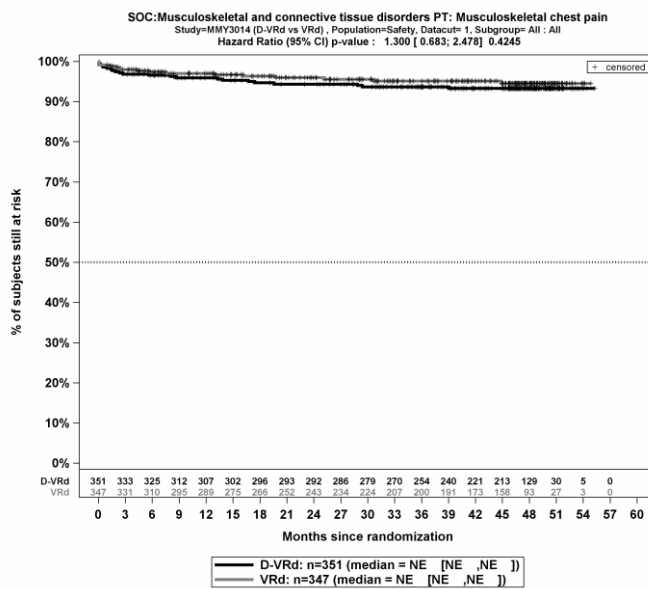
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerz in einer Extremität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



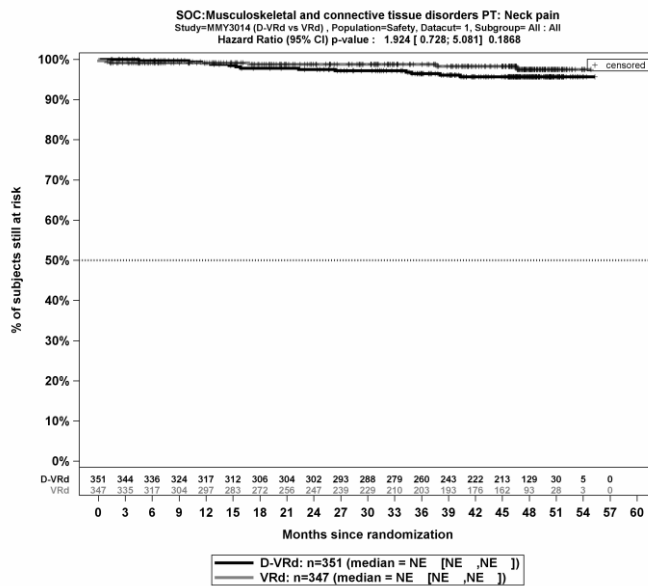
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Knochenschmerzen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



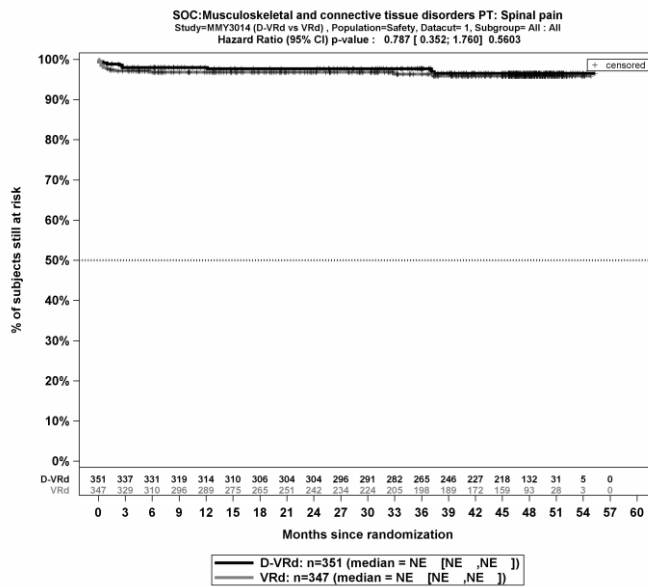
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Myalgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



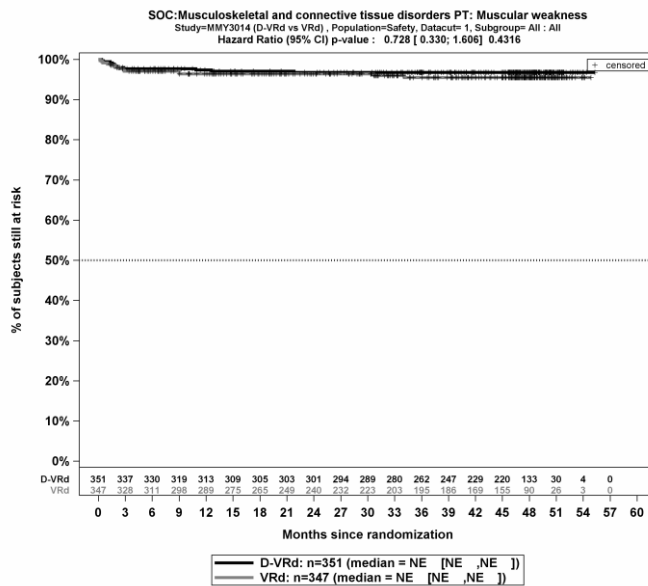
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



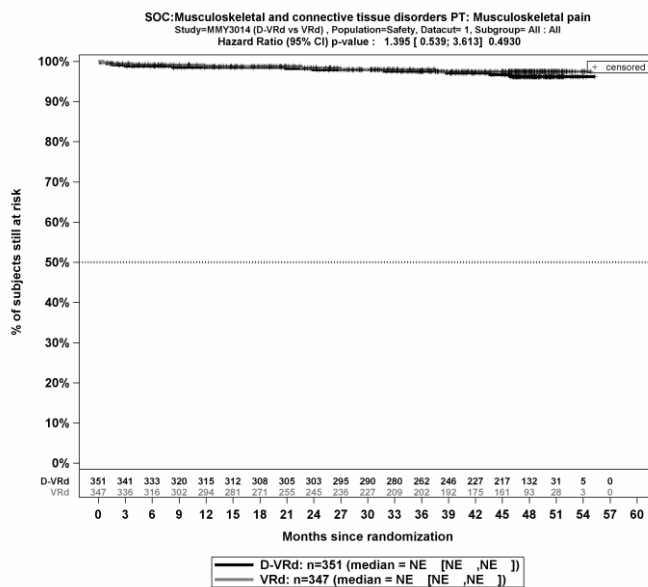
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Nackenschmerzen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



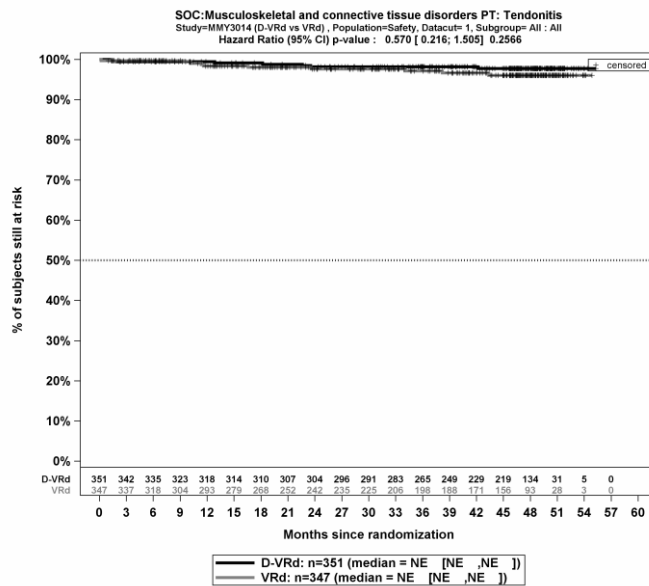
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Wirbelsäulenschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



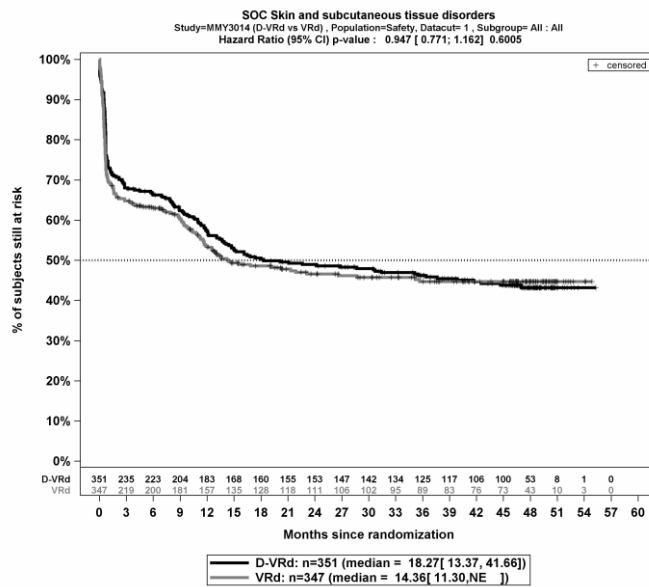
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Muskuläre Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



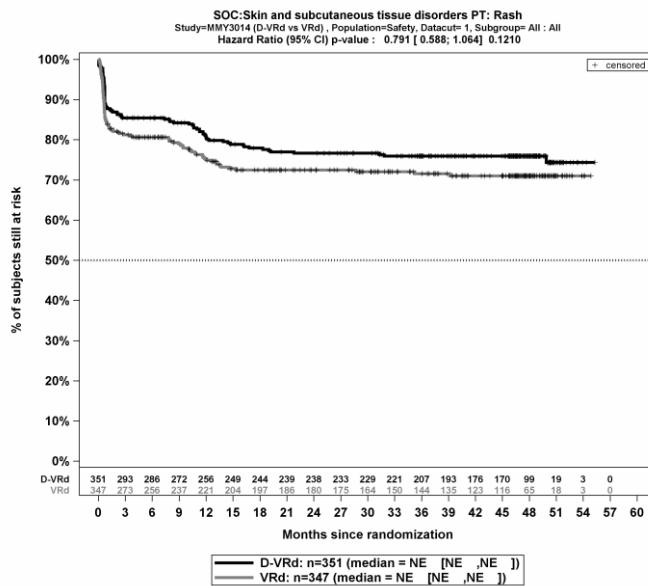
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



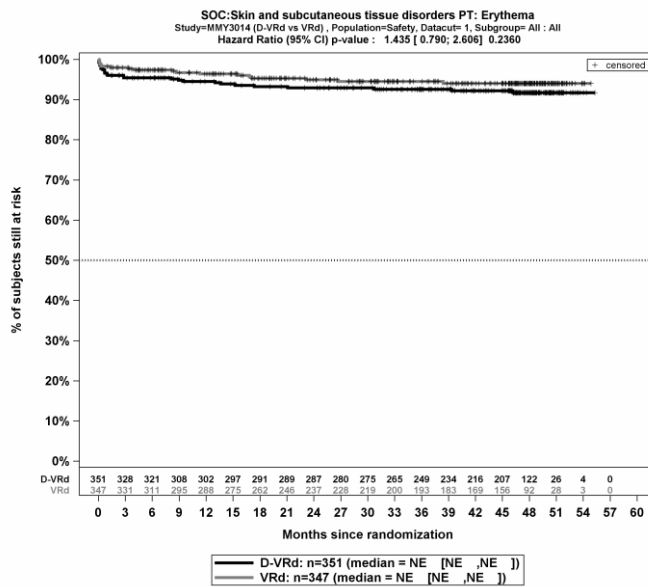
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tendonitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



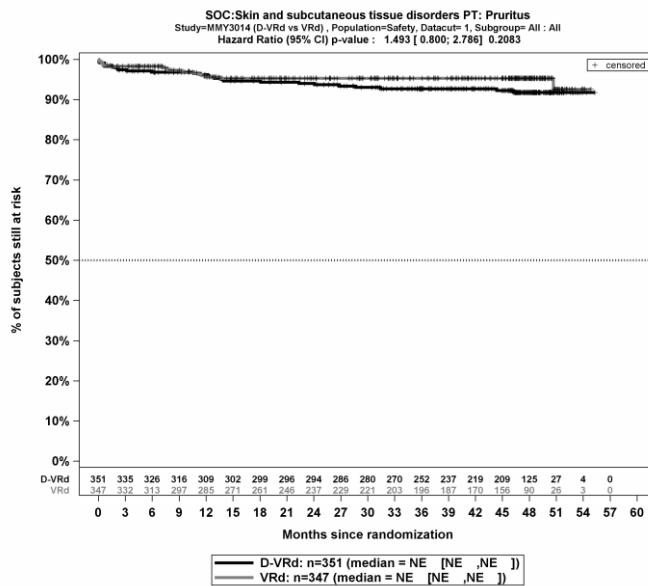
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



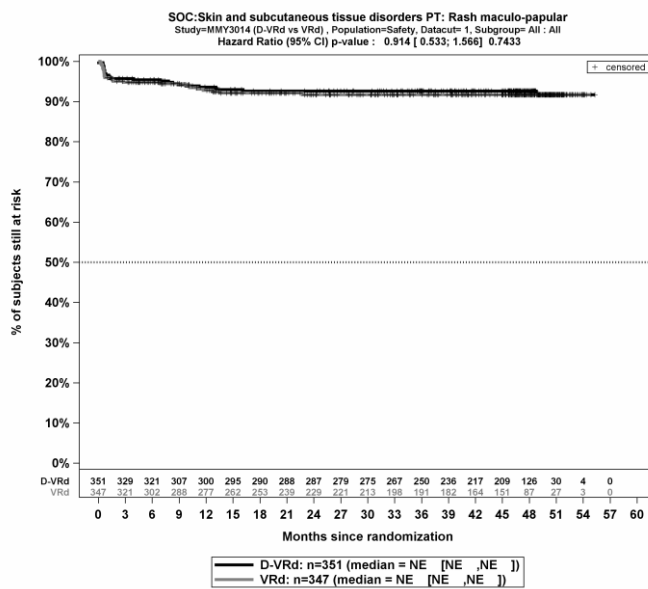
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



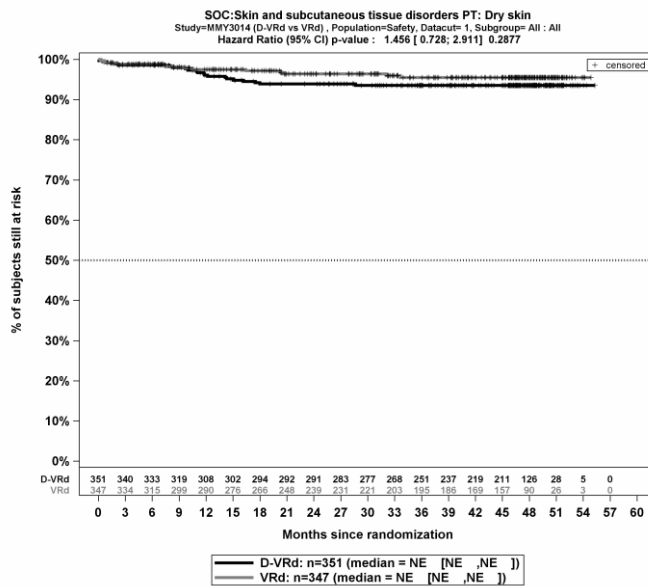
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Erythem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



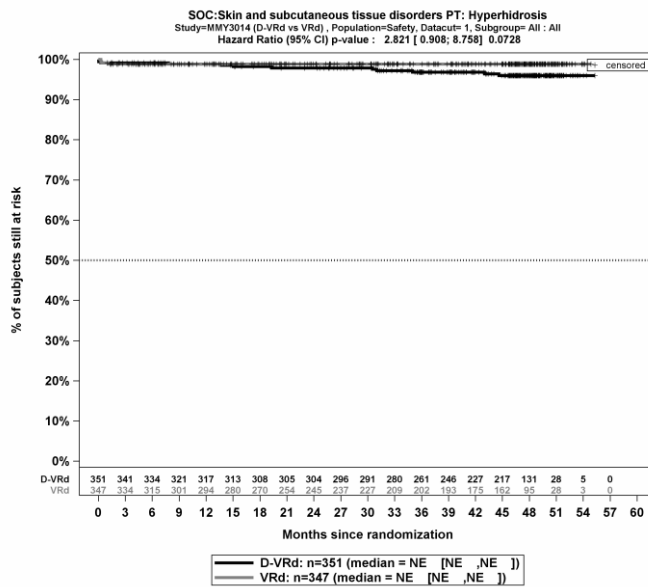
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Pruritus, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



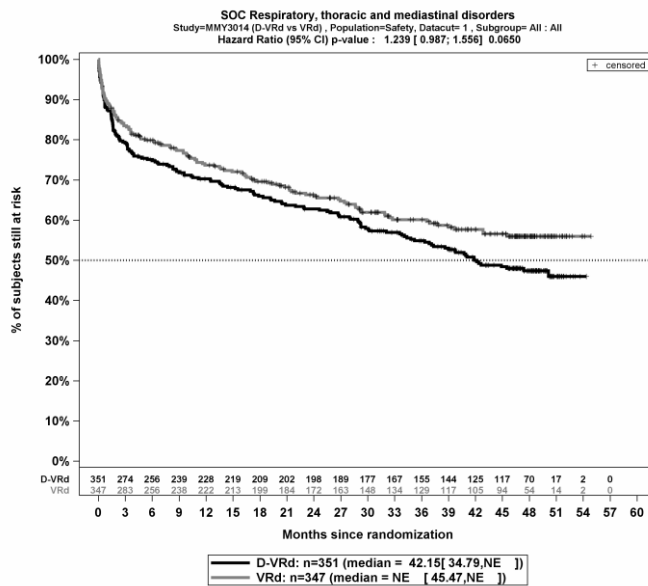
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ausschlag makulo-papulös, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



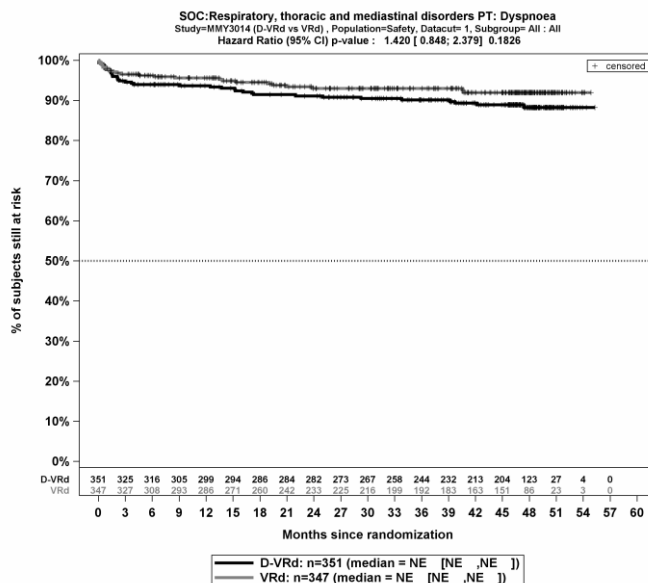
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Trockene Haut, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



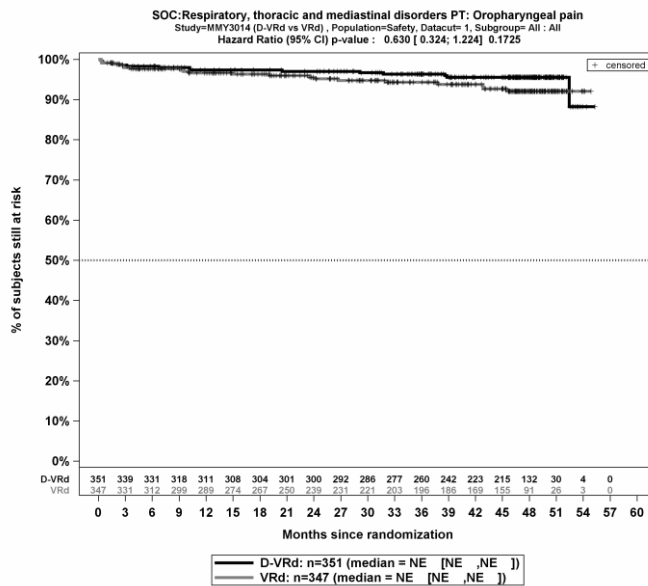
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hyperhidrose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



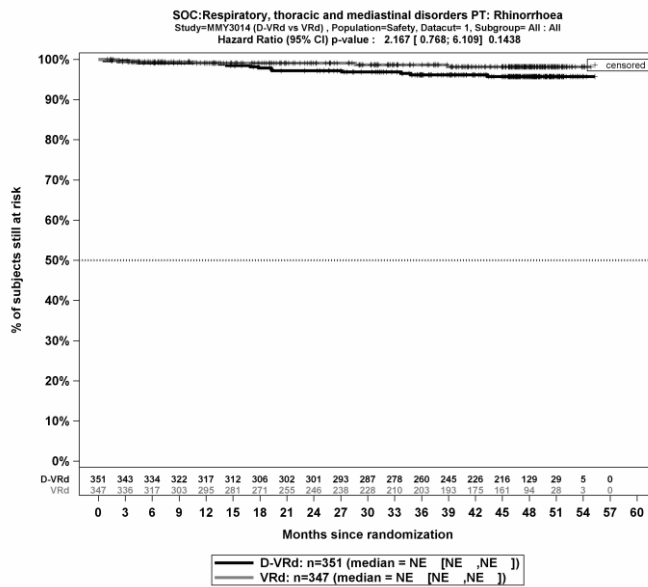
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



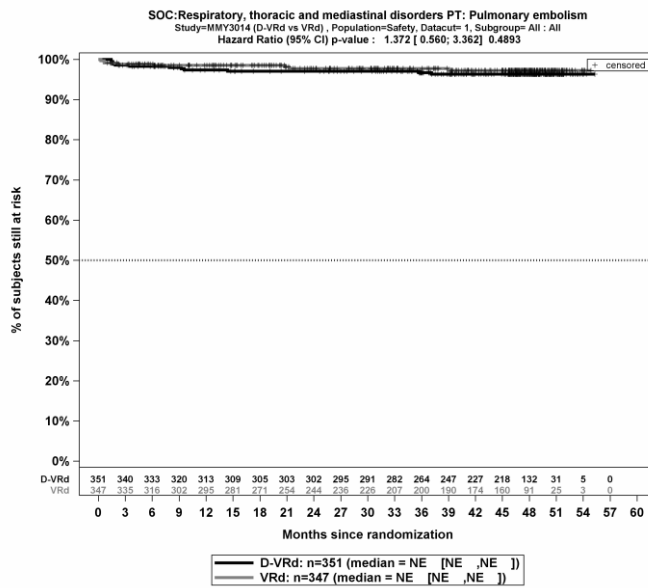
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dyspnoe, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



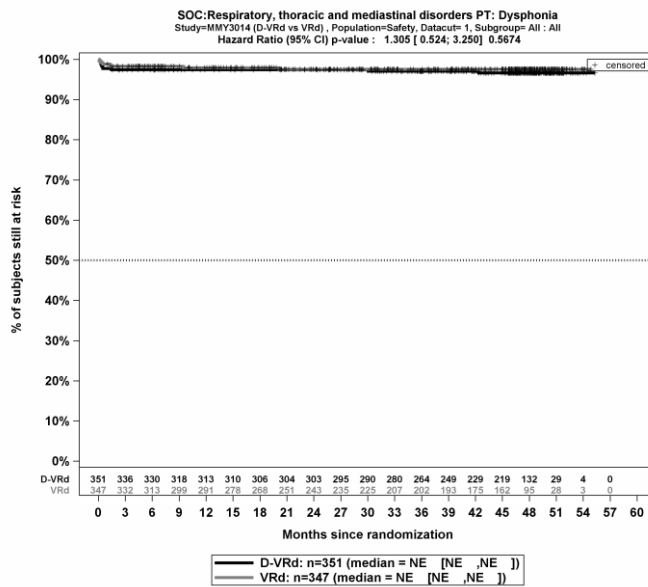
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen im Oropharynx, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



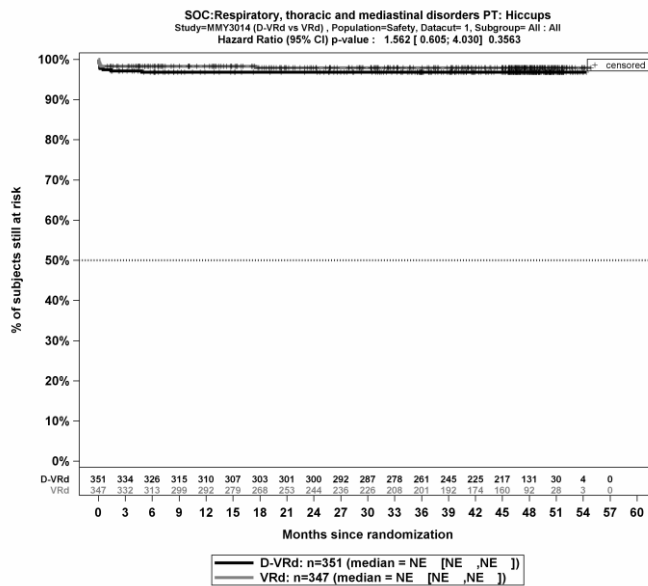
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Rhinorrhoe, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



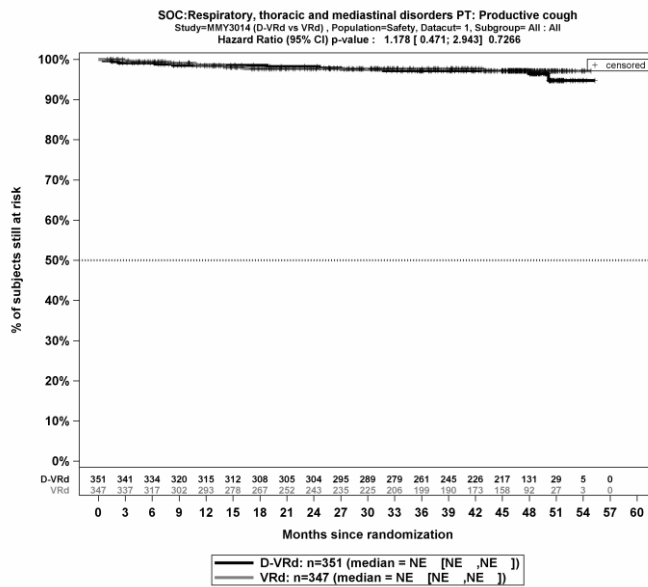
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Lungenembolie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



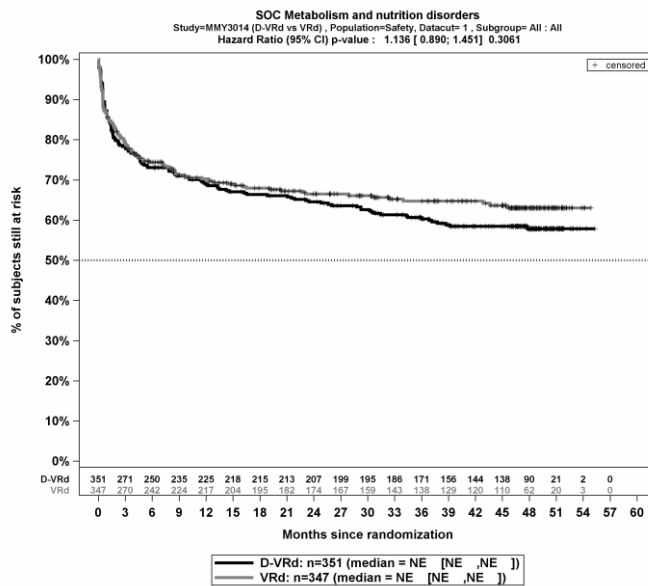
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dysphonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



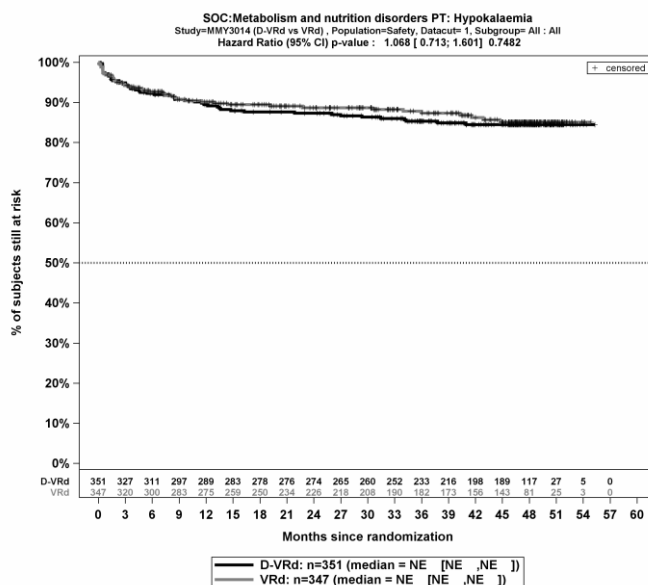
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schluckauf, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



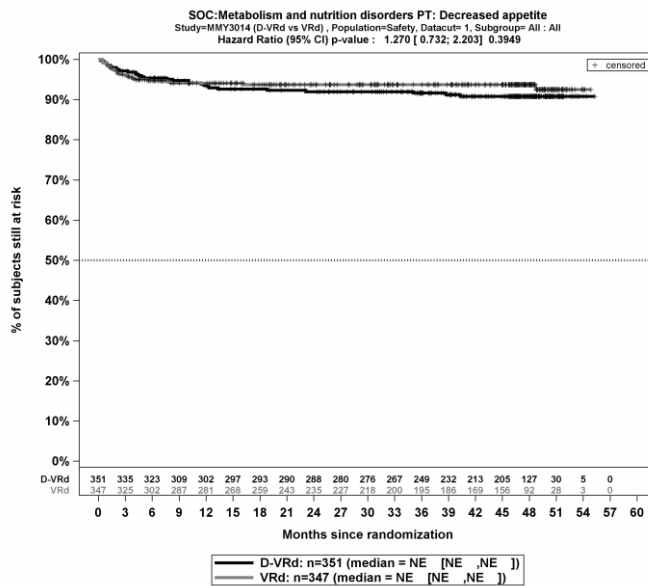
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Husten mit Auswurf, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



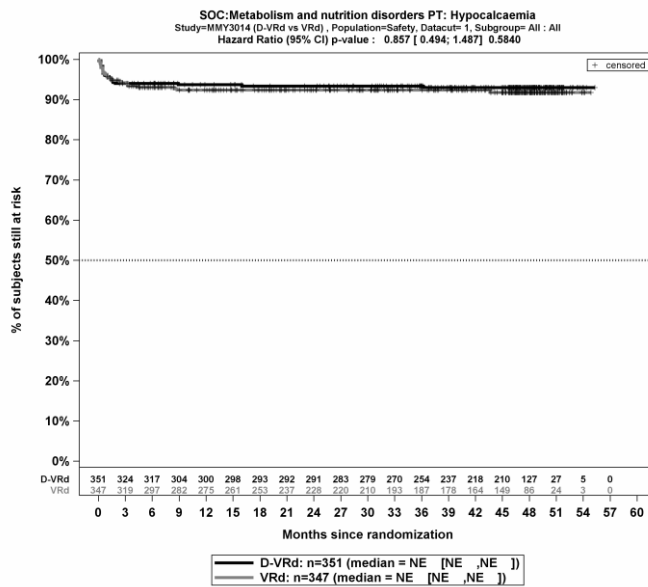
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



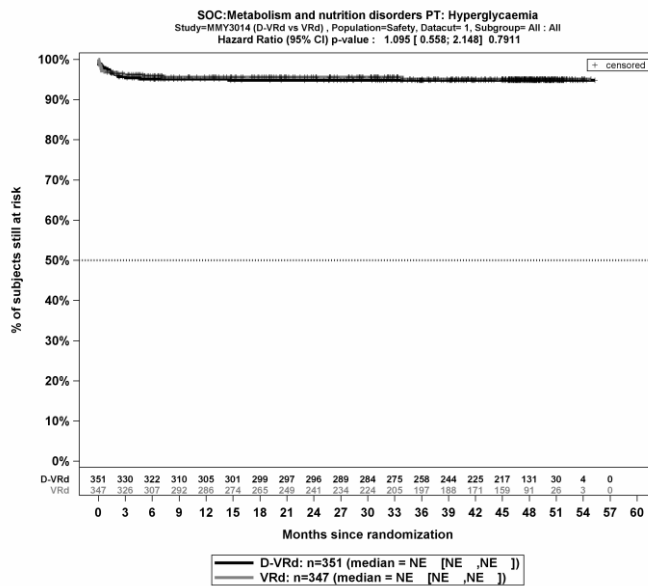
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypokaliämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



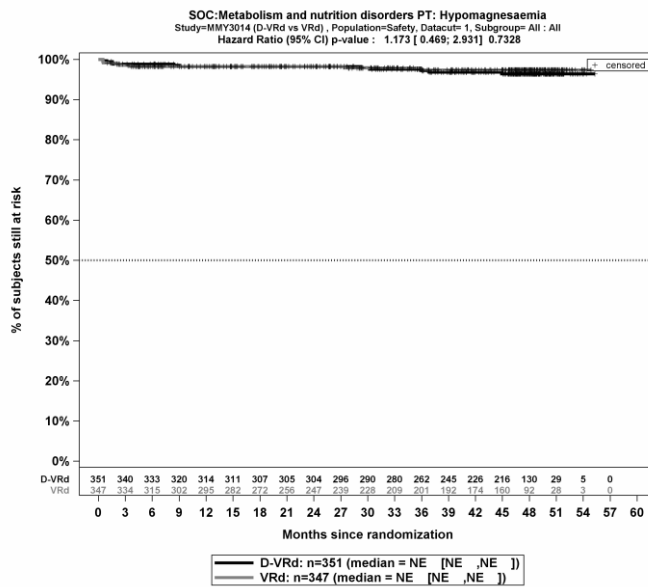
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Appetit vermindert, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



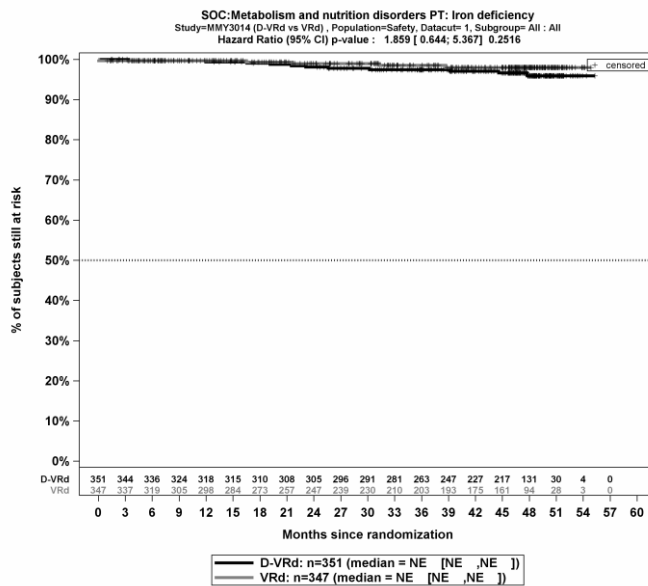
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypokalzämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



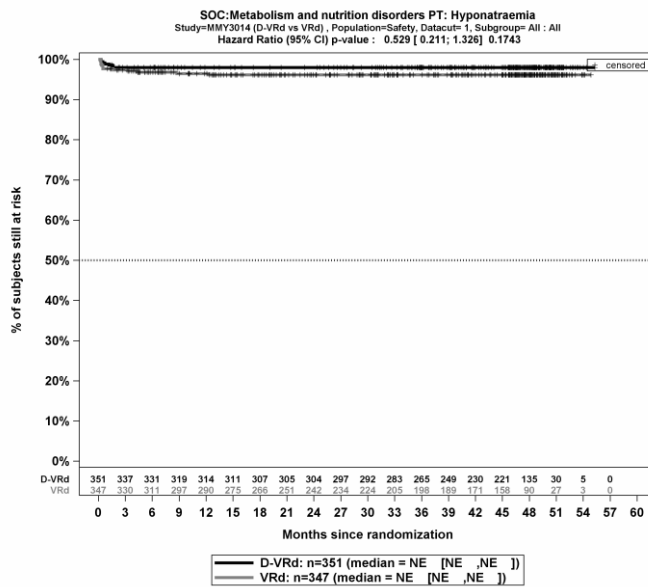
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hyperglykämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



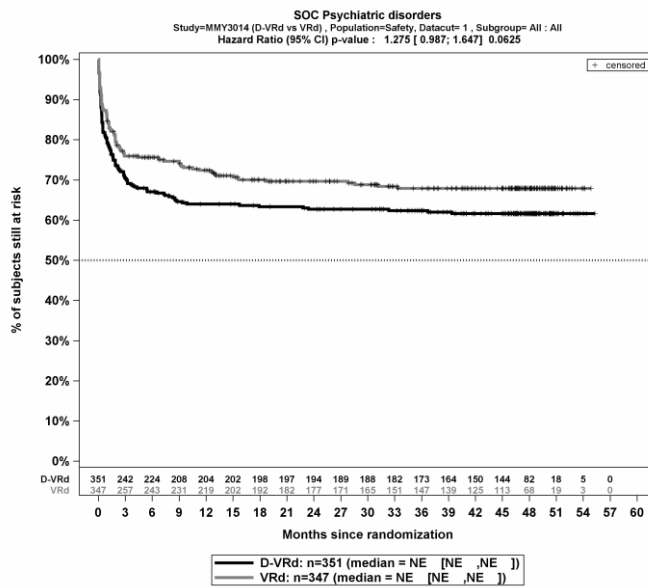
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypomagnesiämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



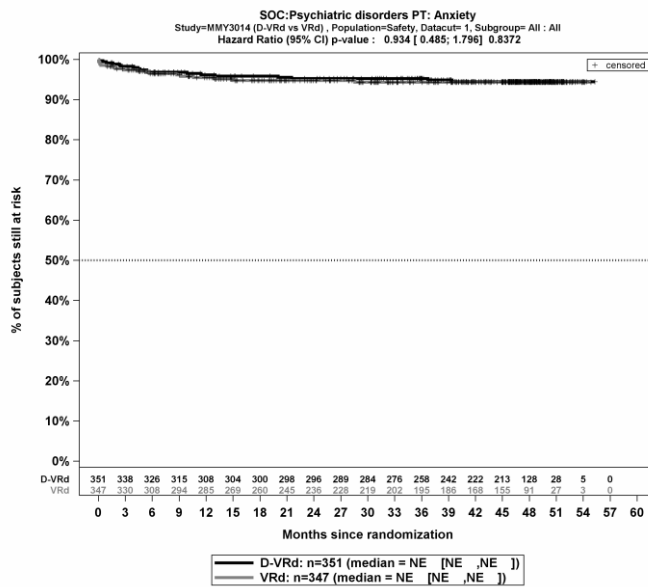
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Eisenmangel, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



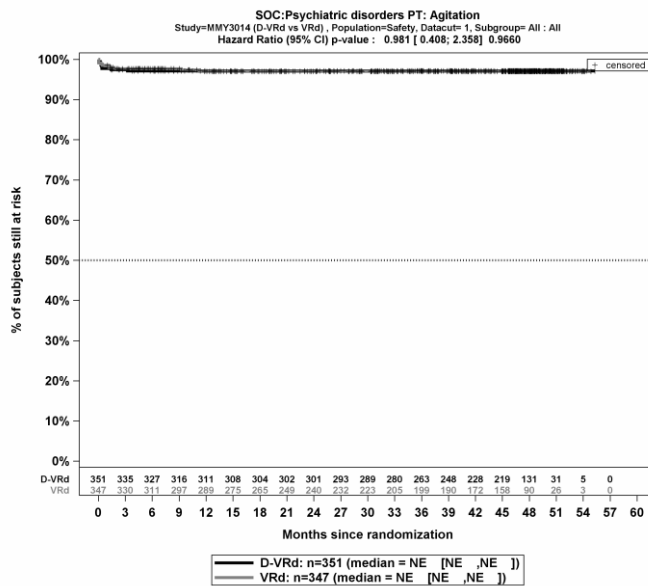
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hyponatriämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



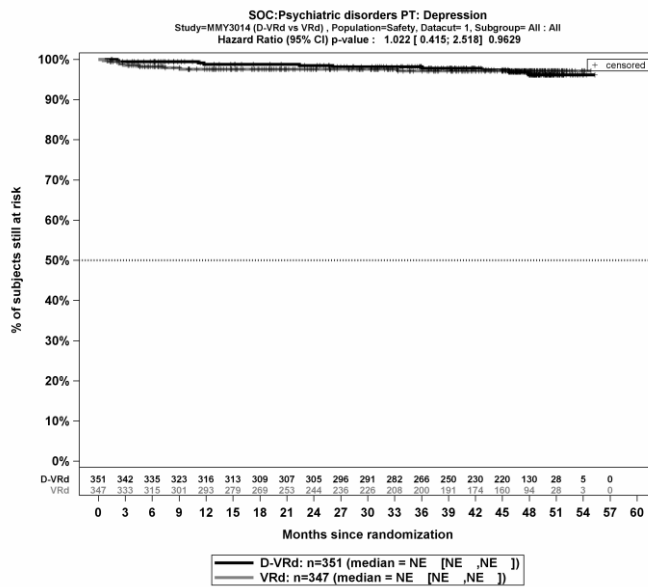
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Psychiatrische Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



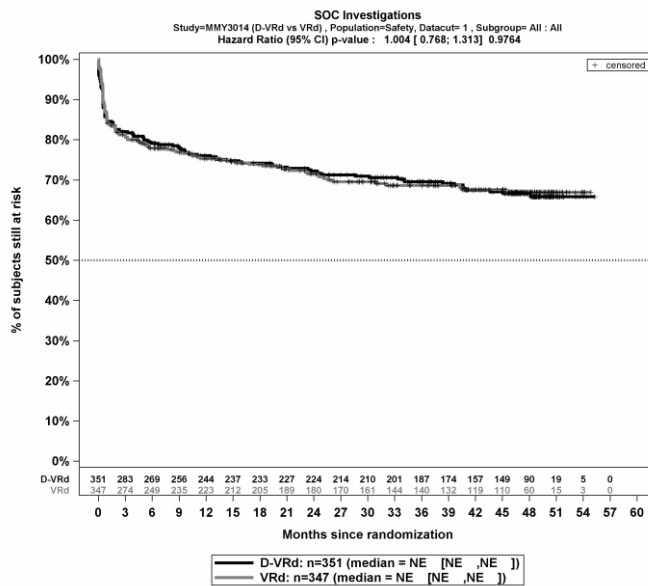
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Angst, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



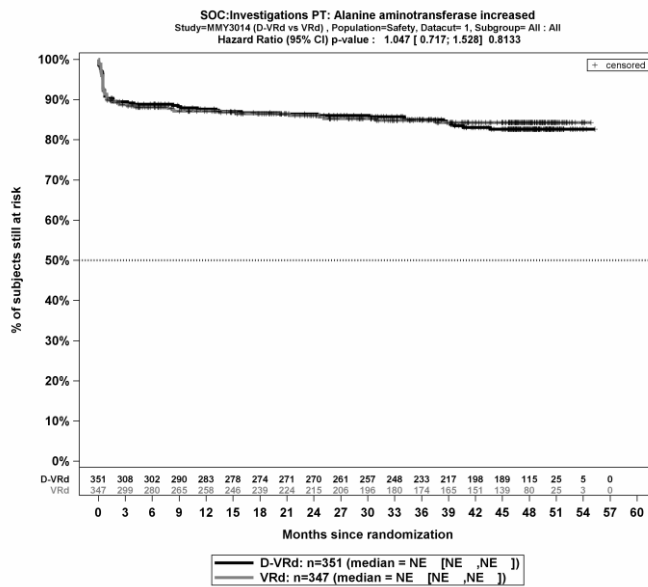
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Agitiertheit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



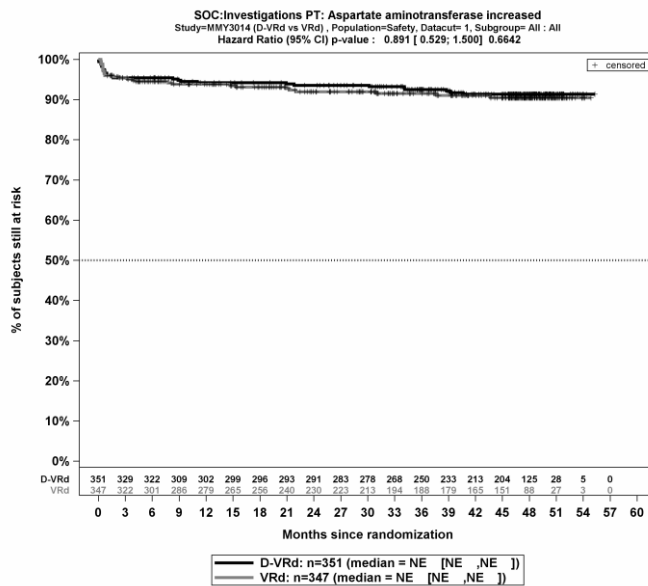
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Depression, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



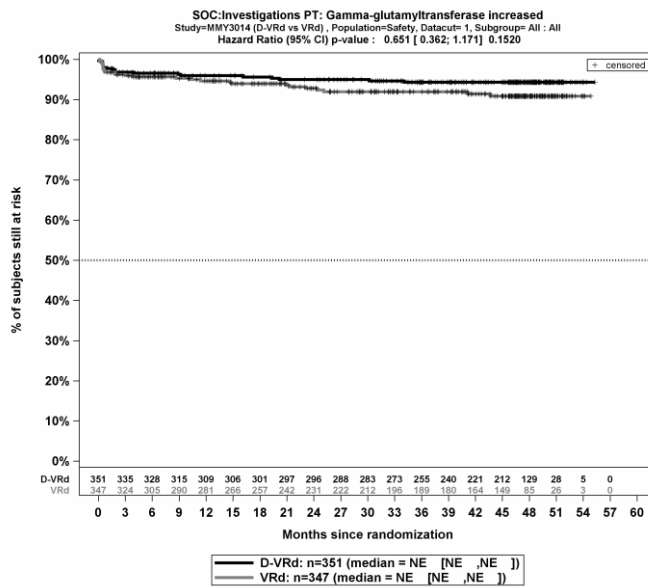
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



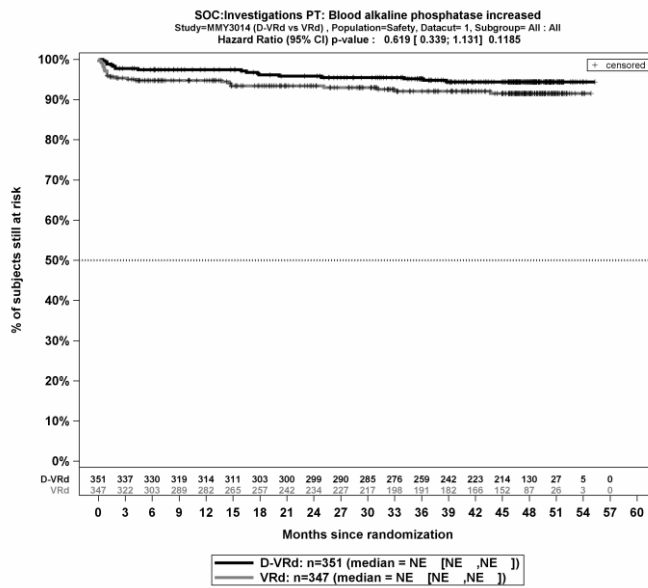
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



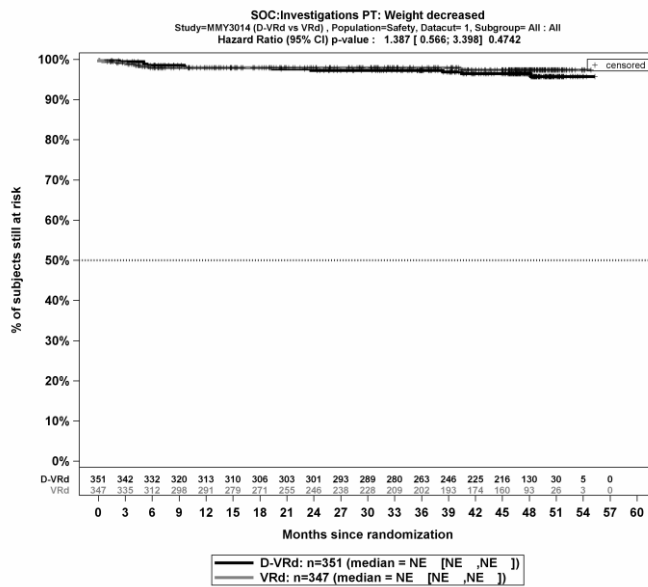
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Aspartataminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



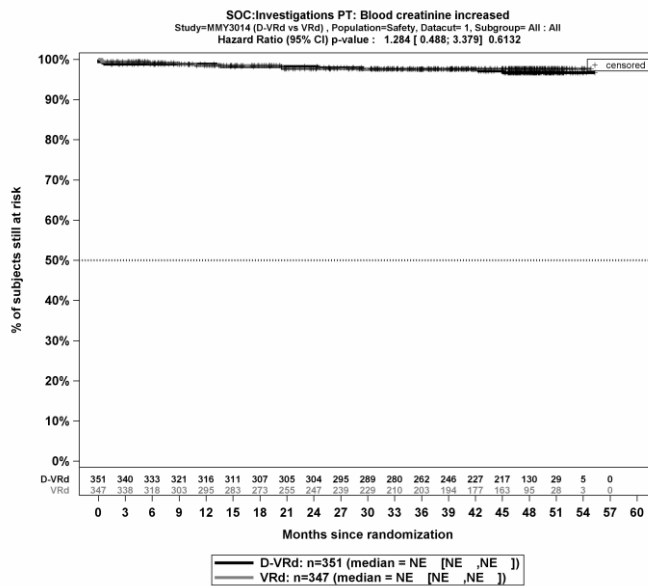
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



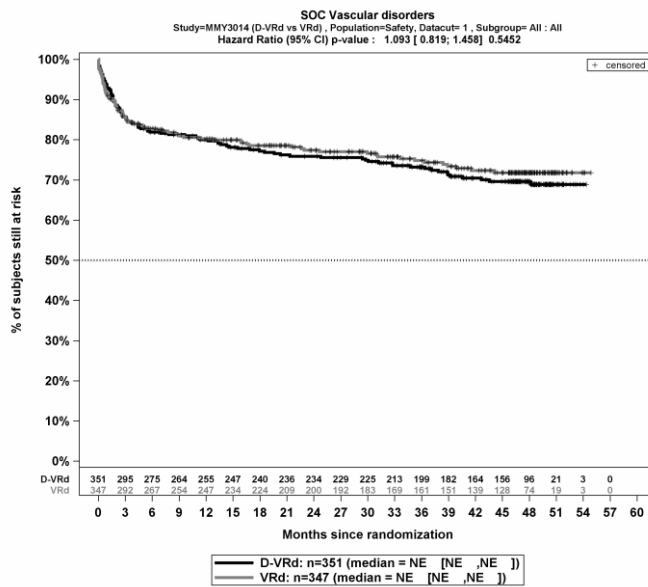
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



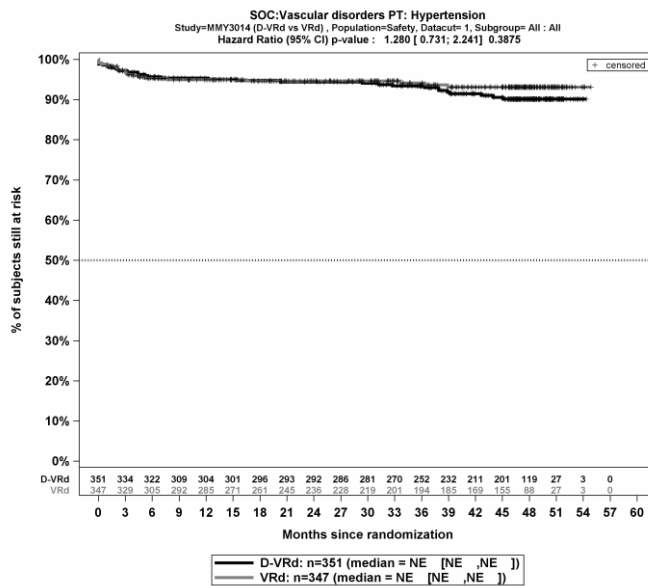
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Gewicht erniedrigt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



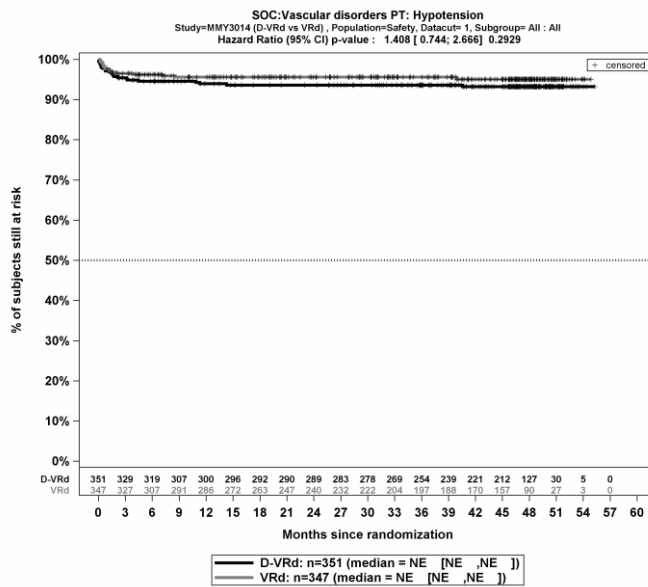
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Kreatinin im Blut erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



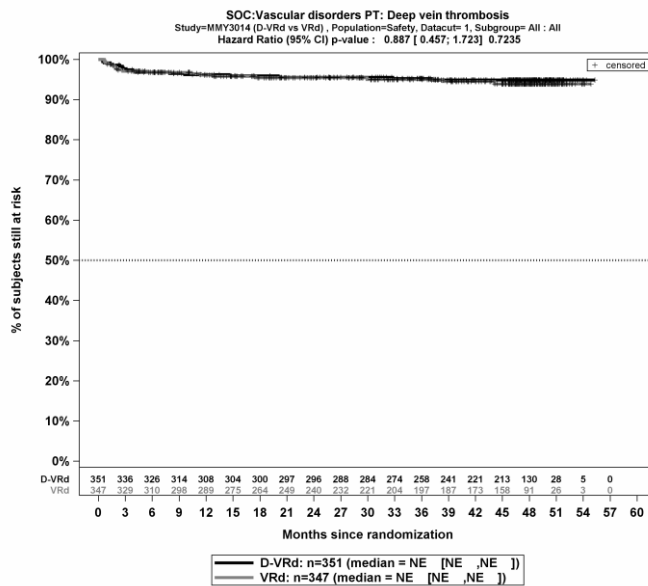
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



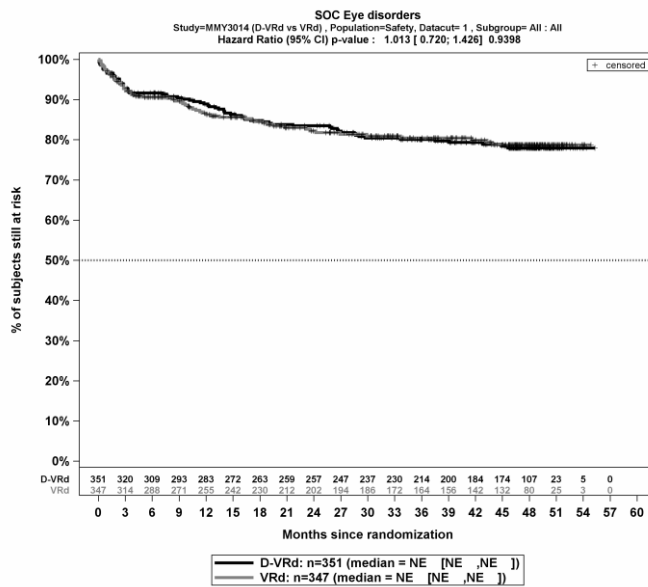
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypertonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



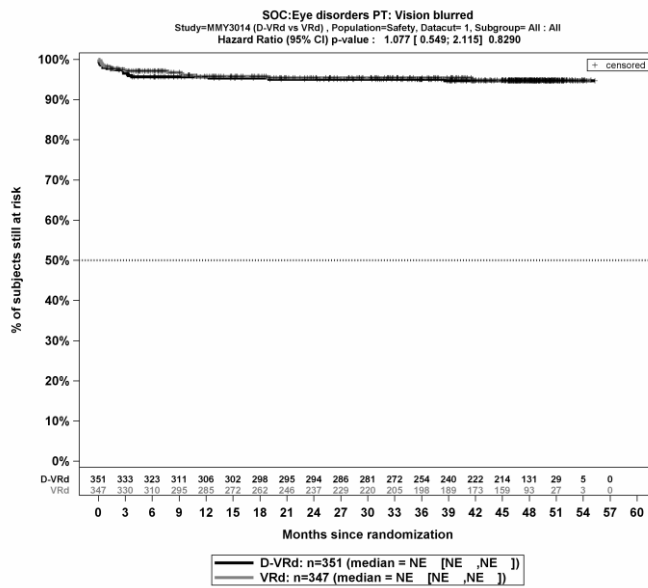
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypotonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



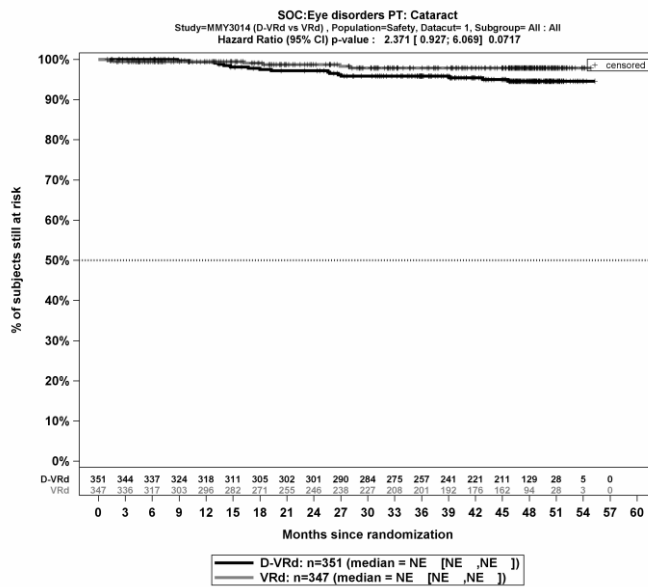
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tiefe Beinvenenthrombose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



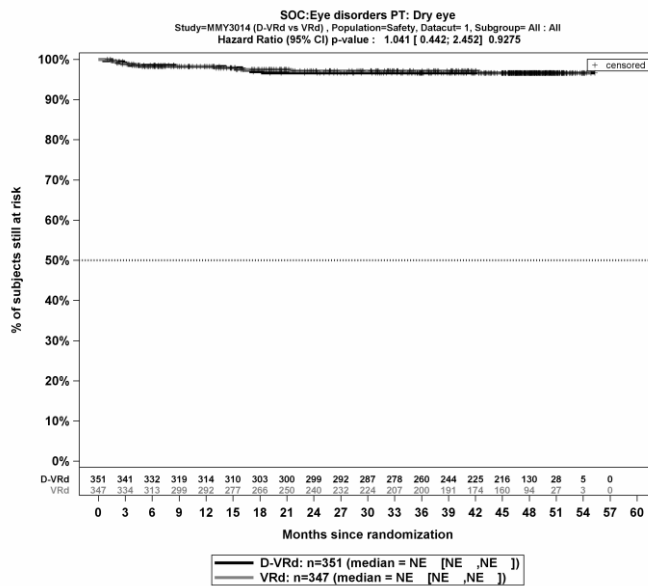
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Augenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



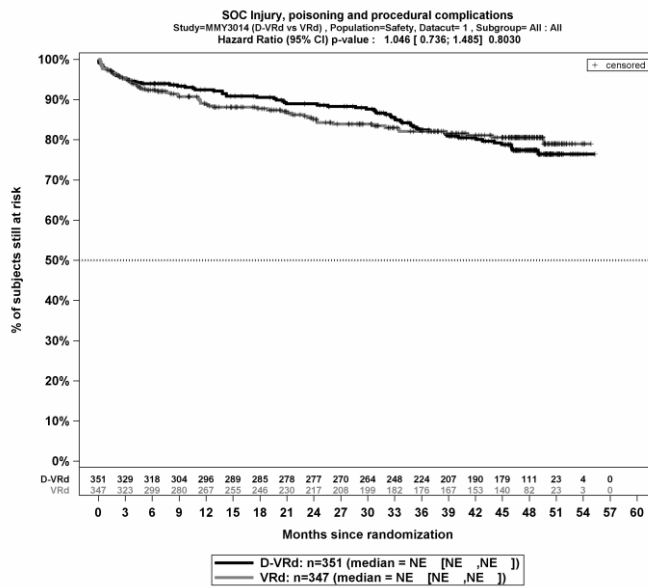
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sehen verschwommen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



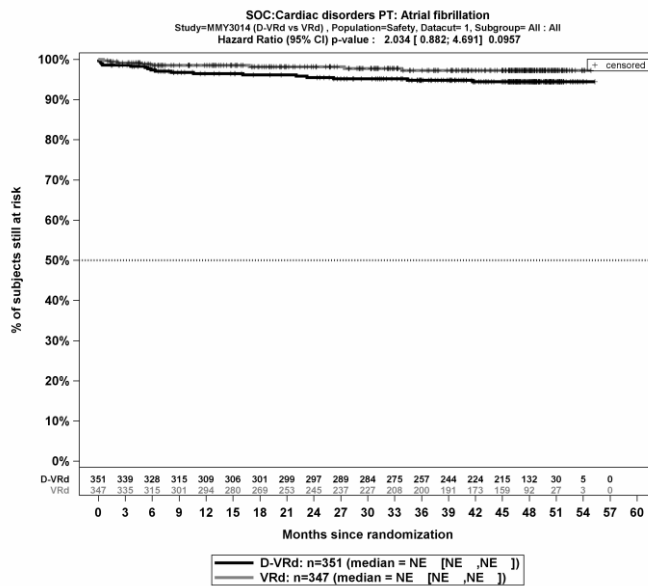
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Katarakt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



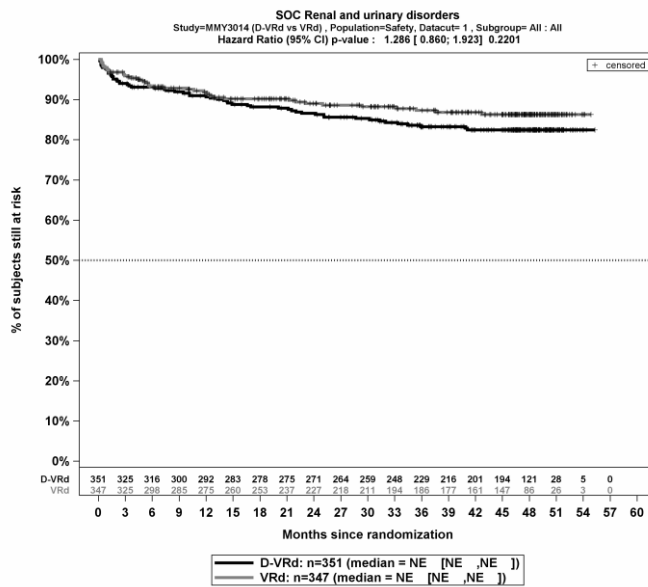
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Trockenes Auge, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



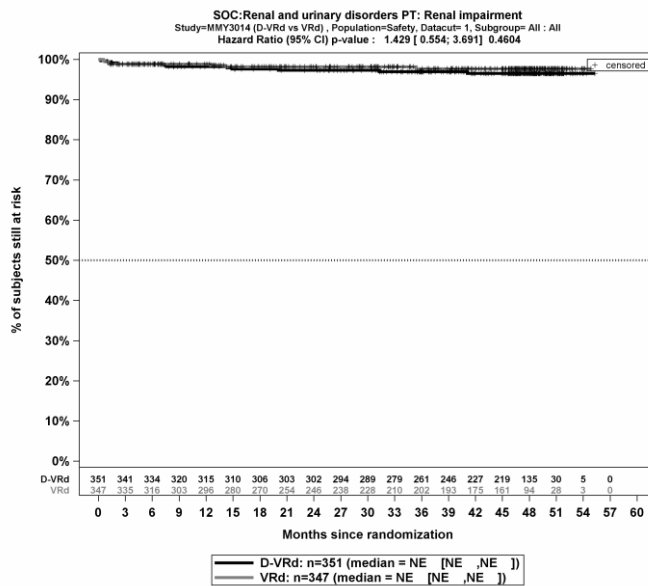
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



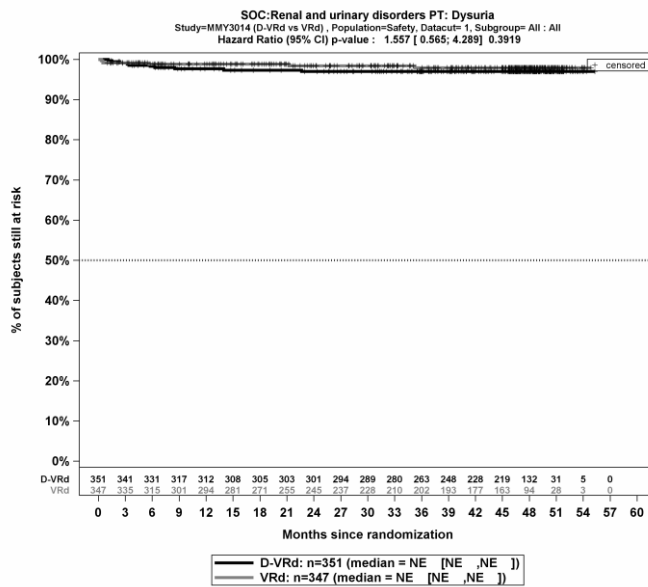
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Vorhofflimmern, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



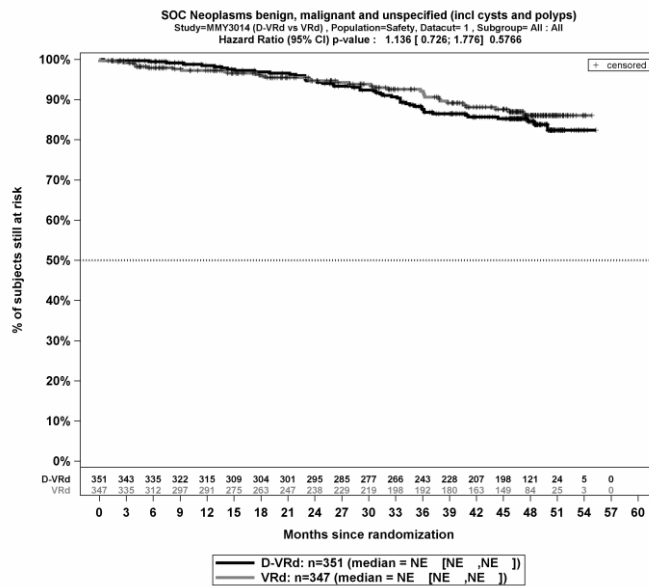
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



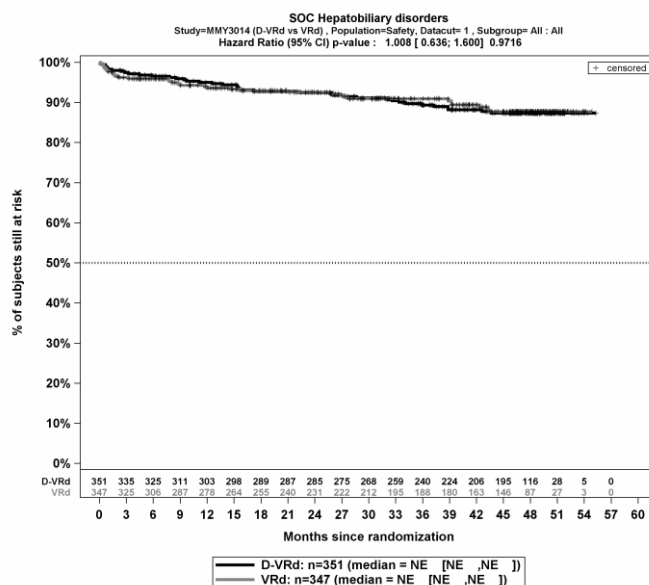
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



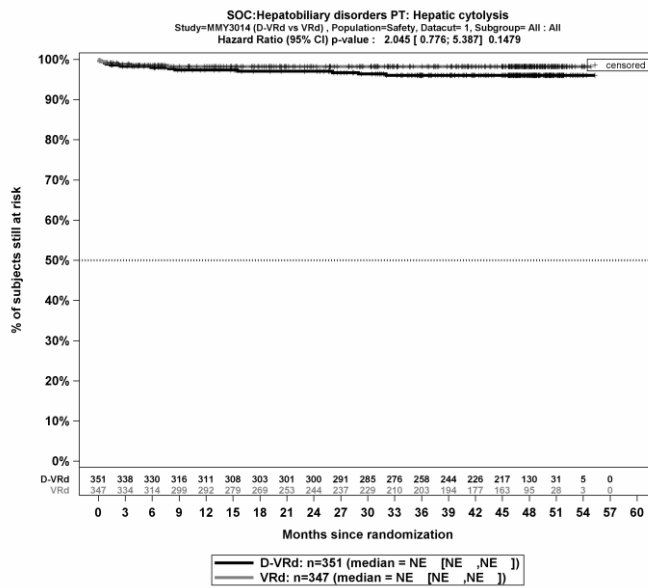
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dysurie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



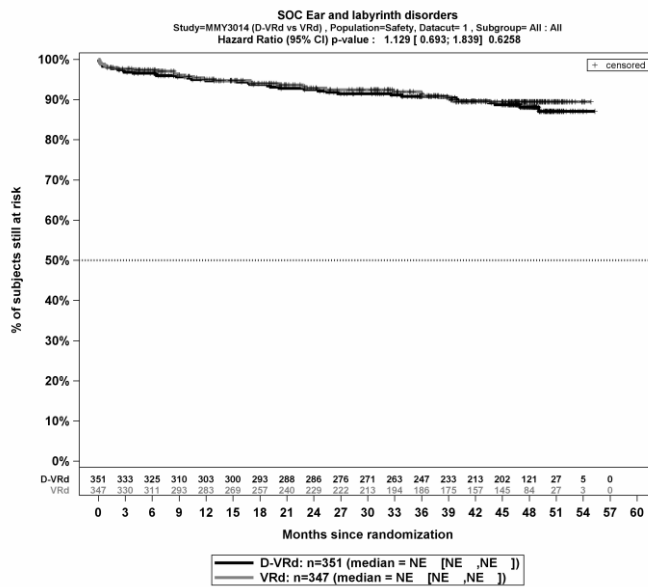
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



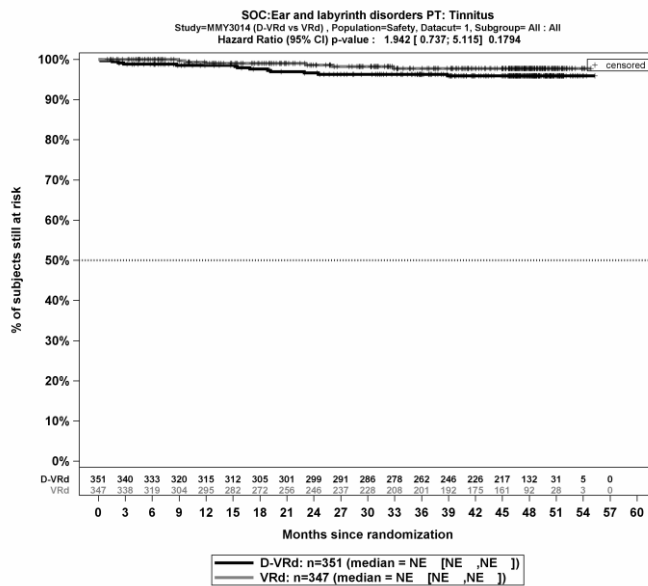
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



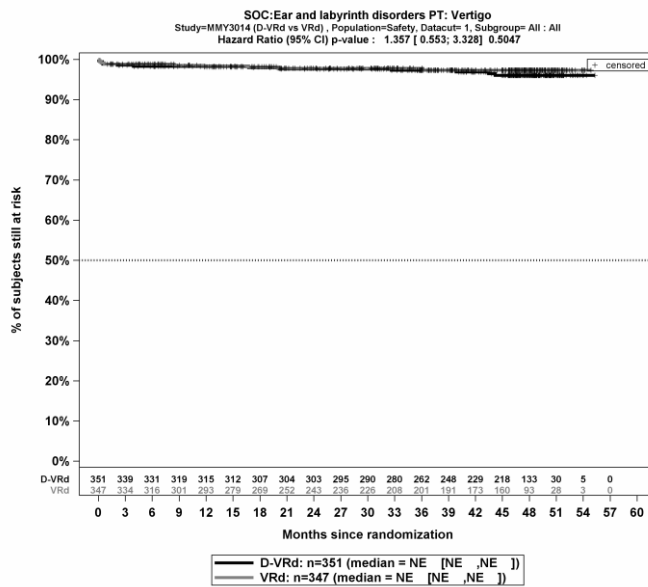
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hepatische Zytolyse, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



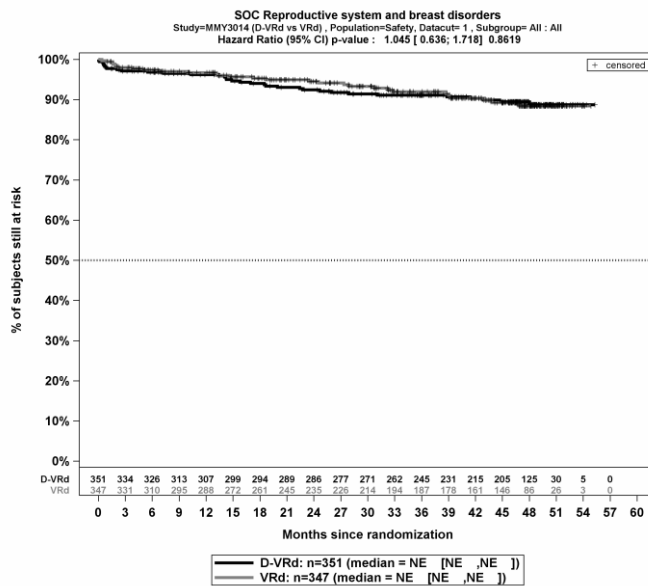
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



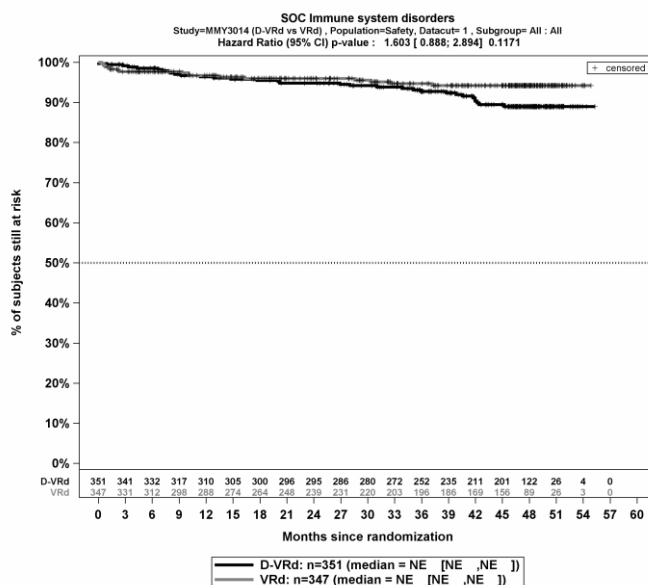
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tinnitus, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Vertigo, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

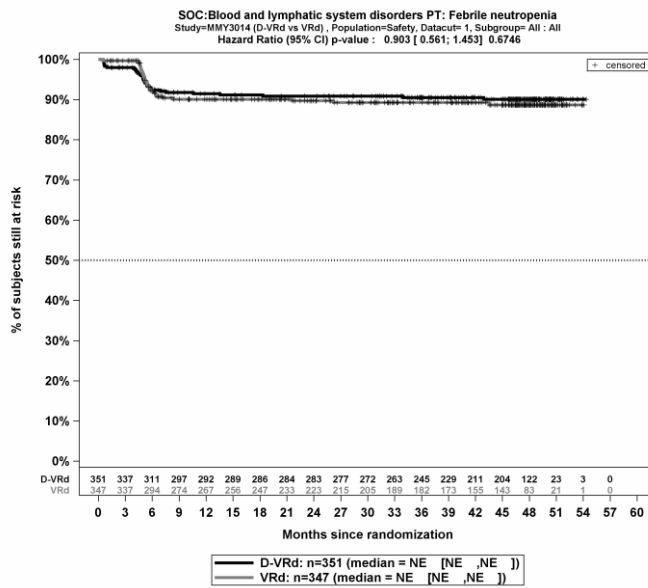


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

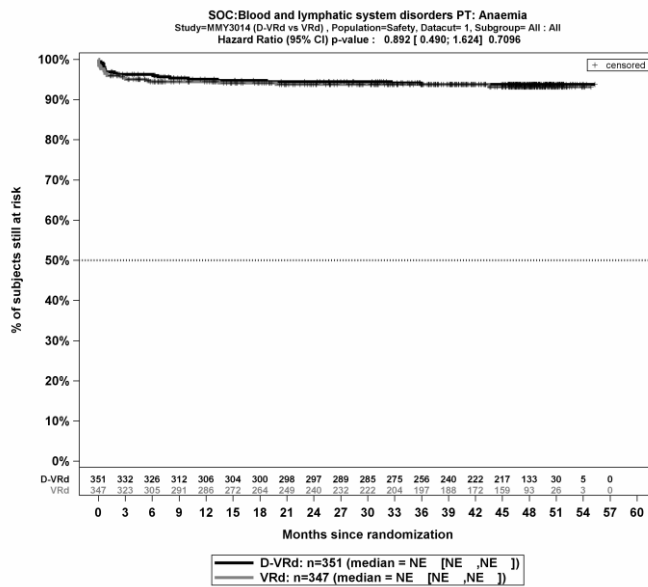


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Immunsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

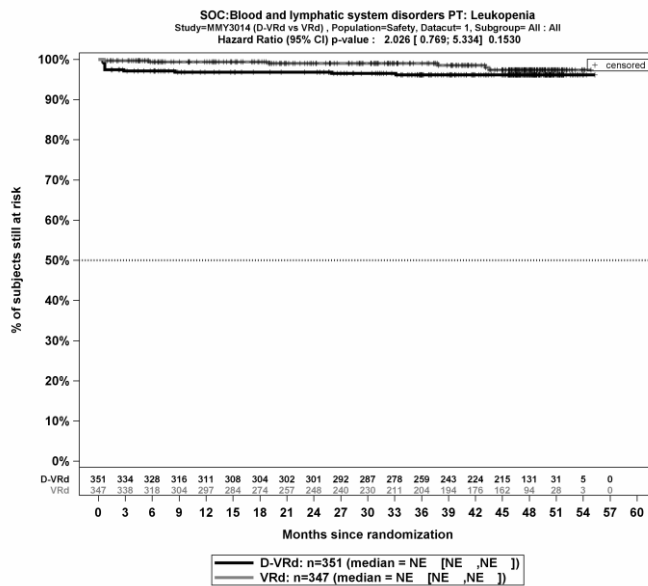
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)



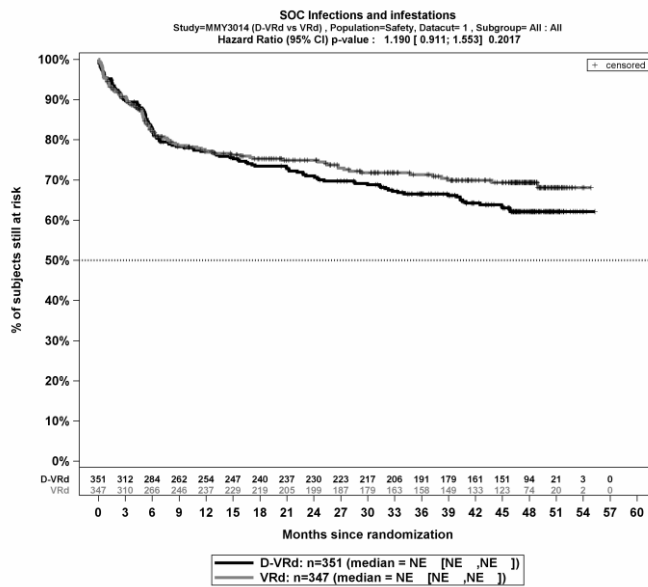
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



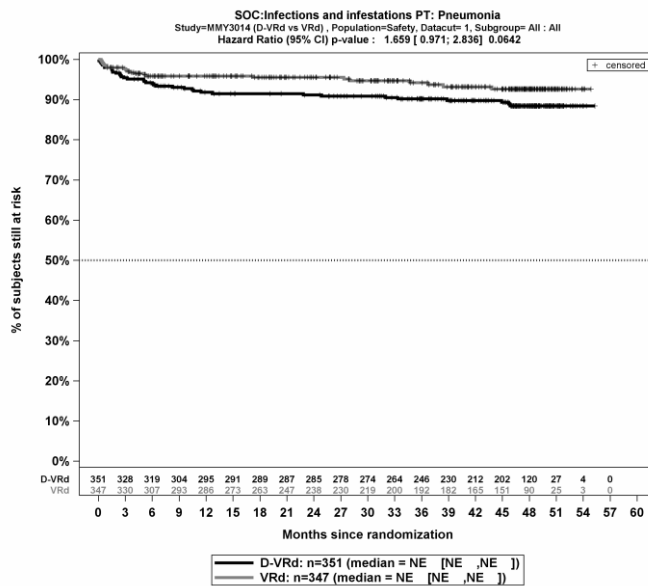
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Anämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



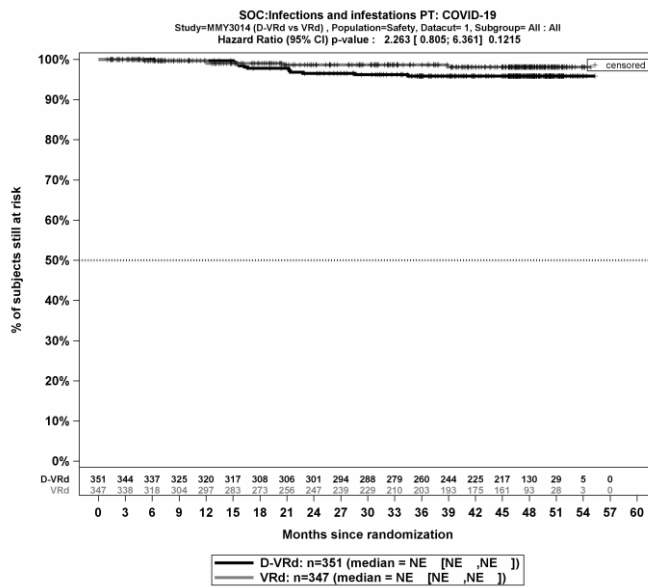
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Leukopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



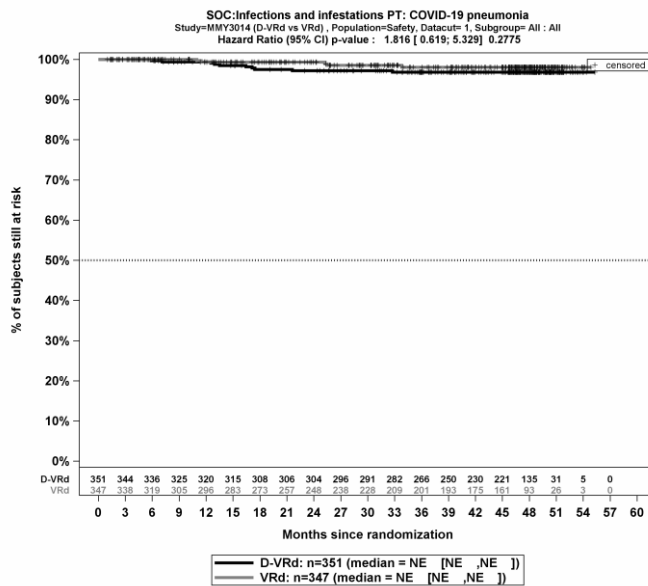
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



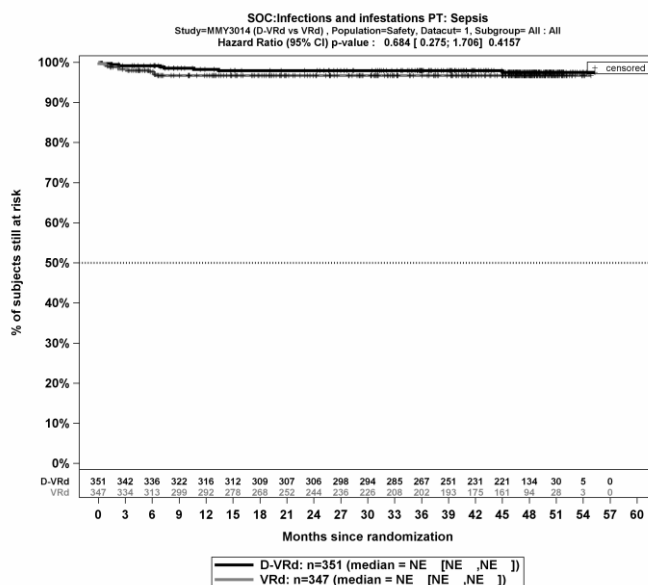
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Pneumonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



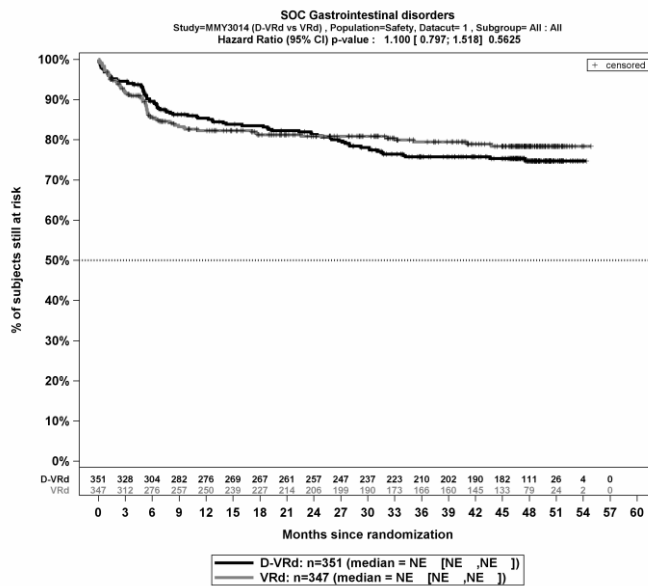
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT COVID-19, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



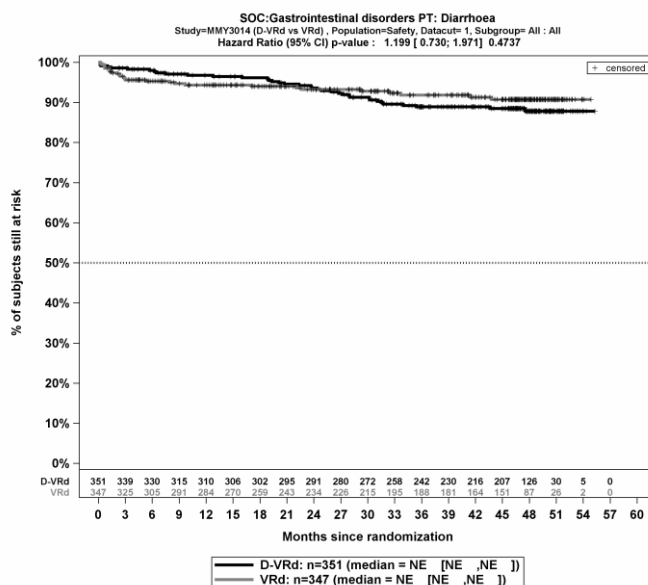
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT COVID-19-Lungenentzündung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



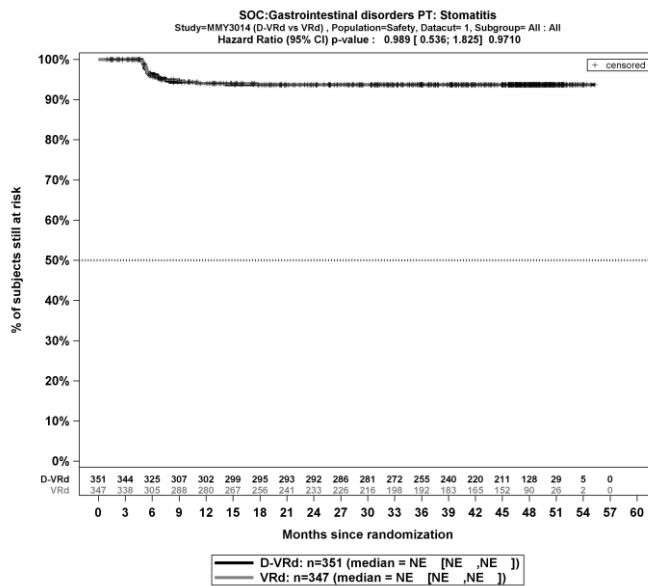
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



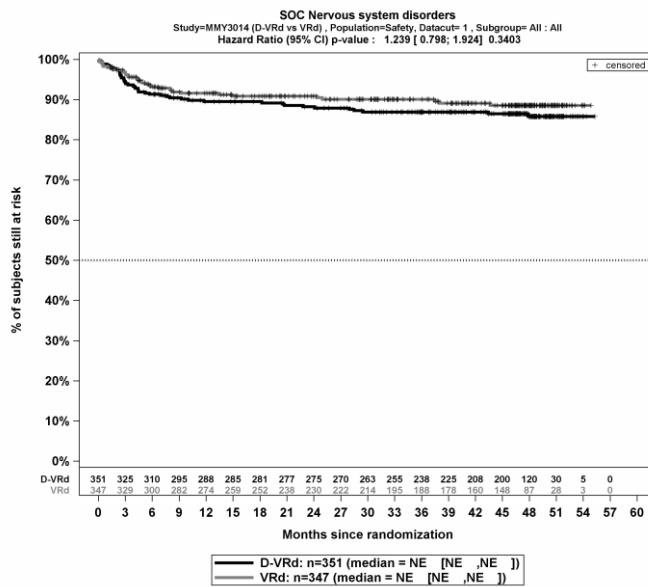
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



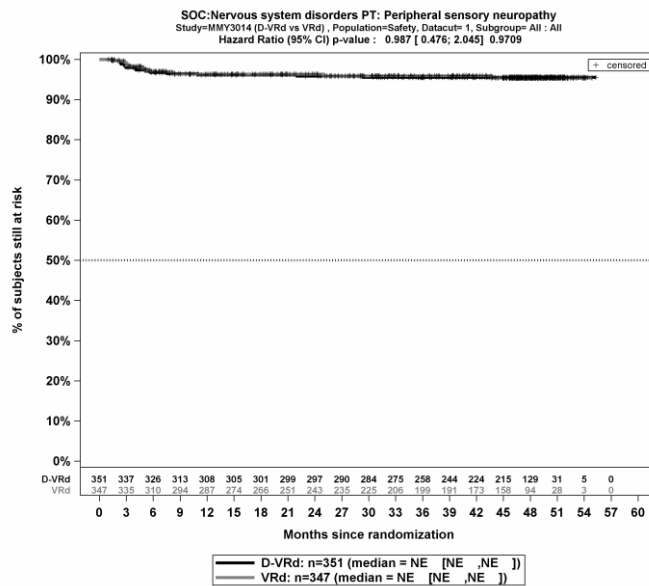
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



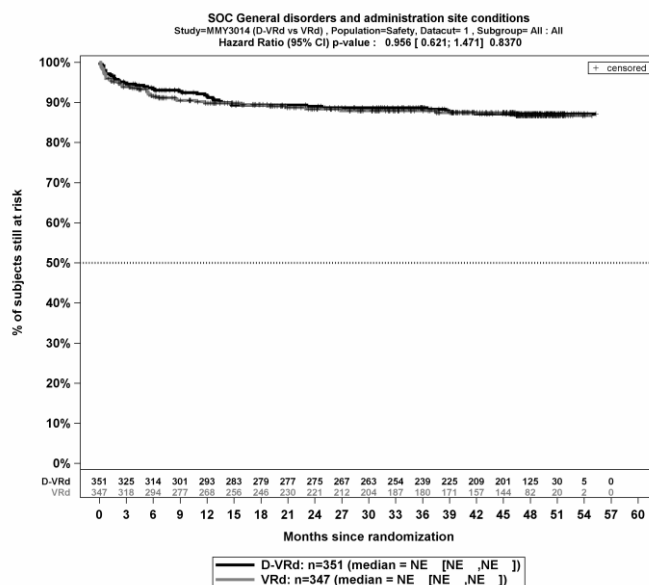
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Stomatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



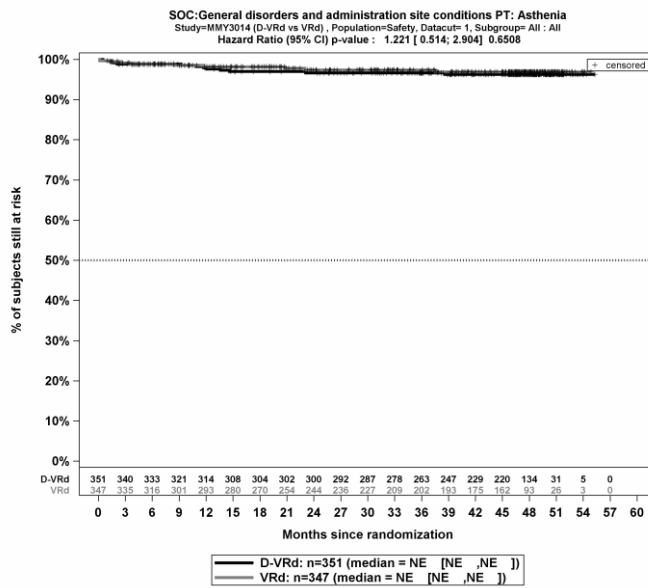
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



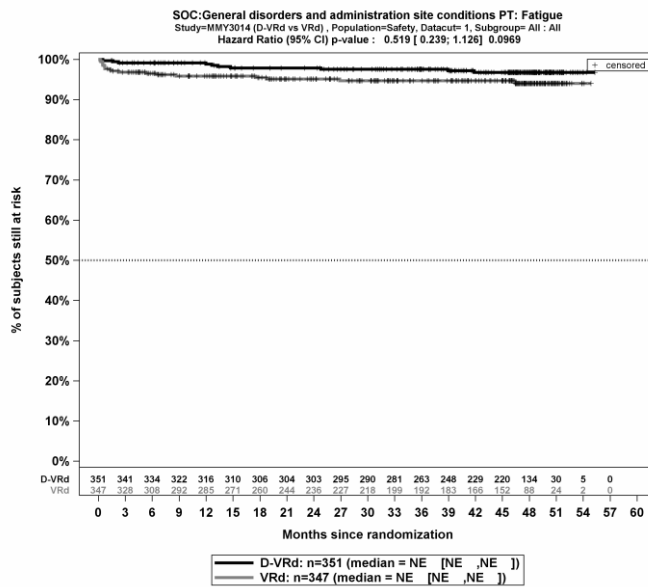
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



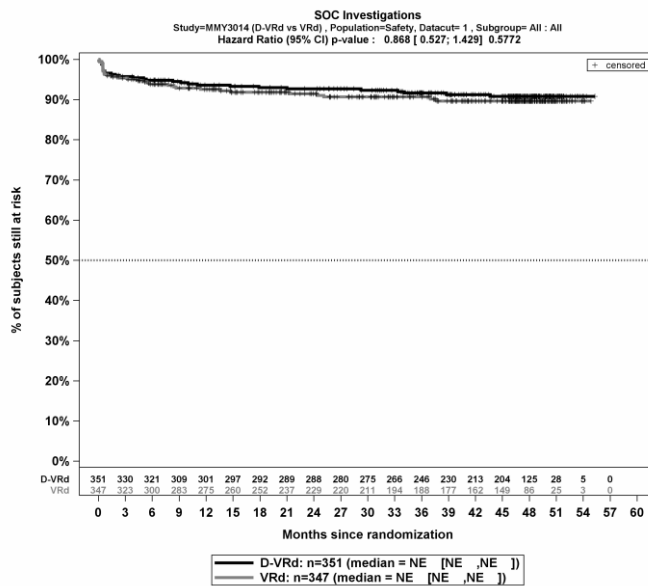
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



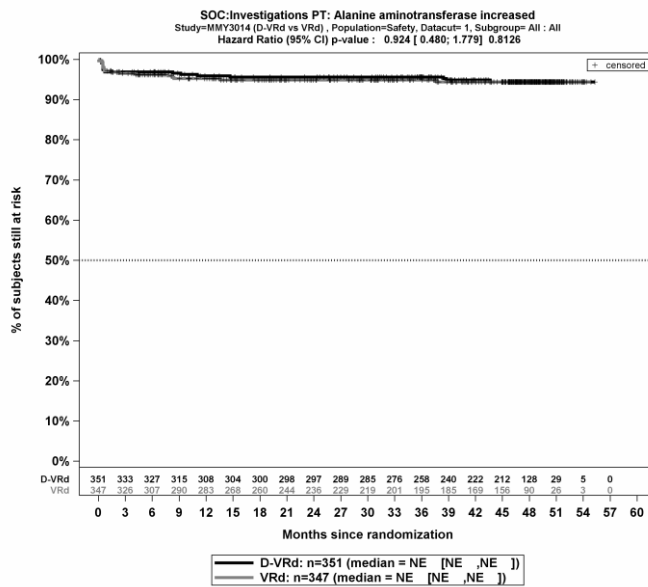
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Asthenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



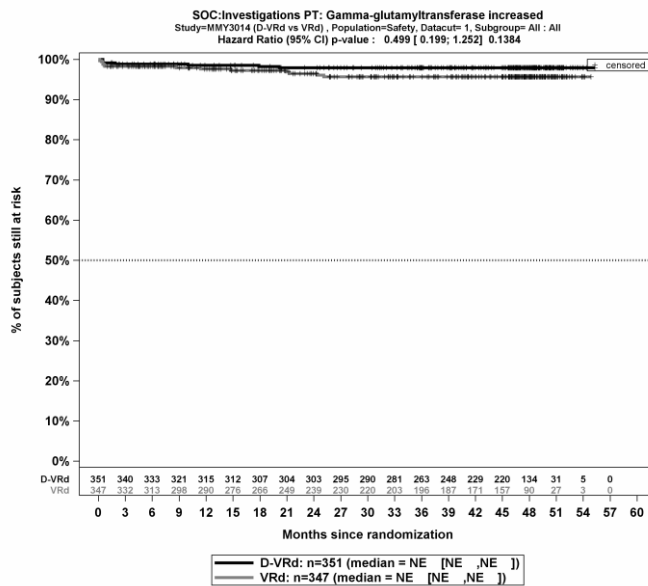
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Ermüdung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



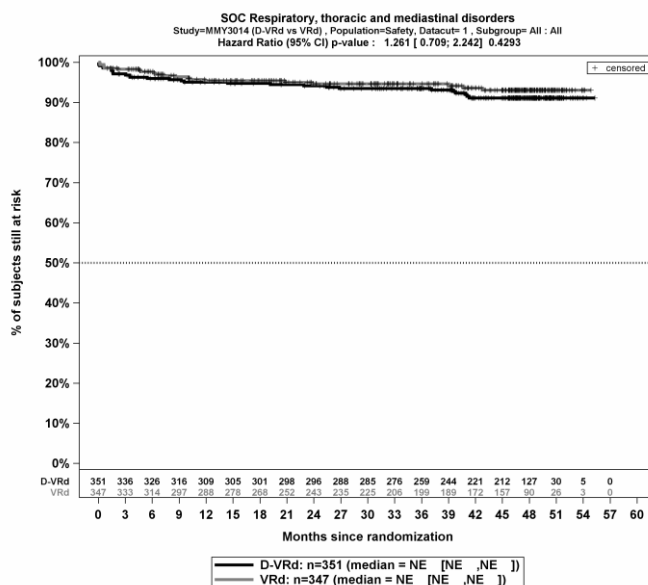
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



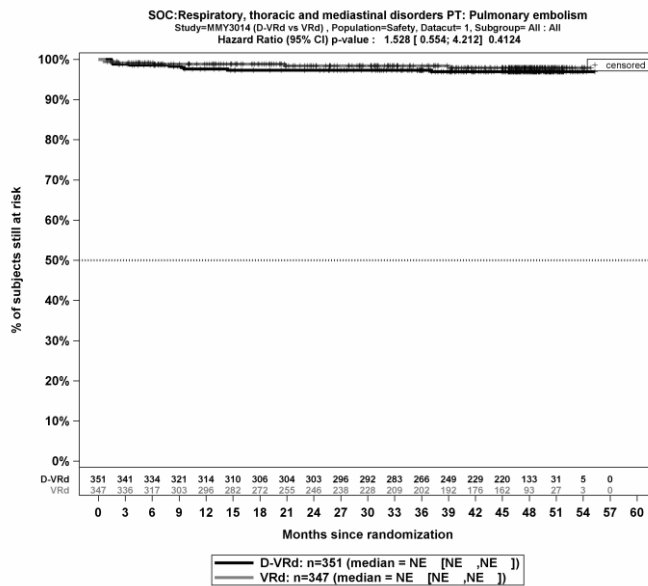
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



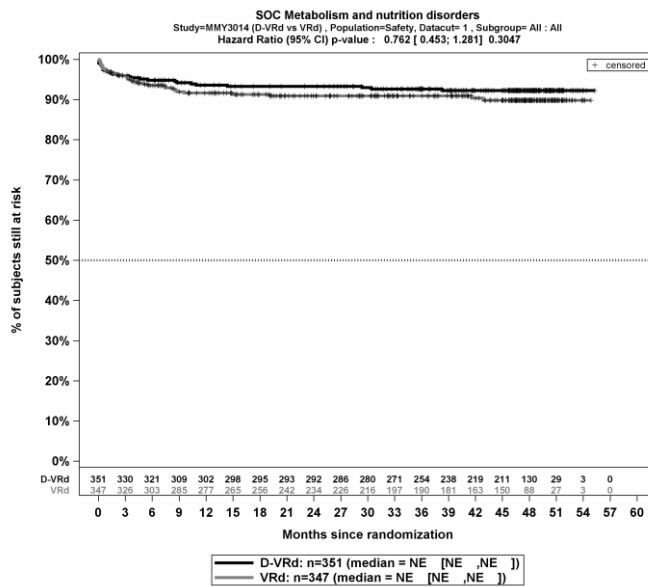
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



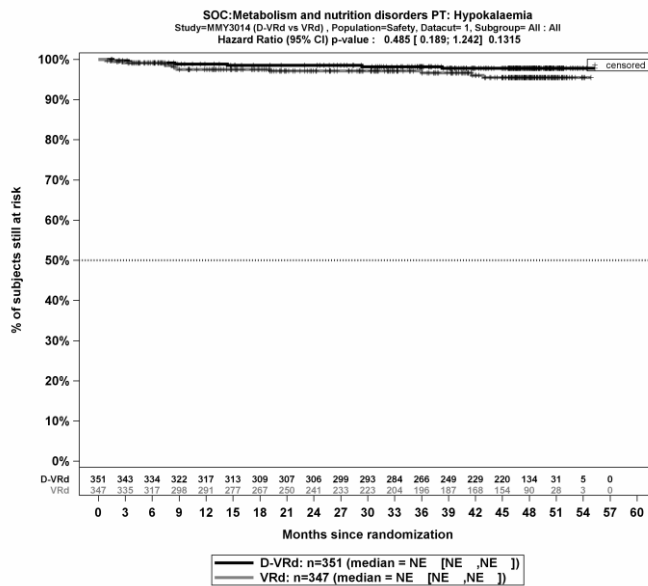
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



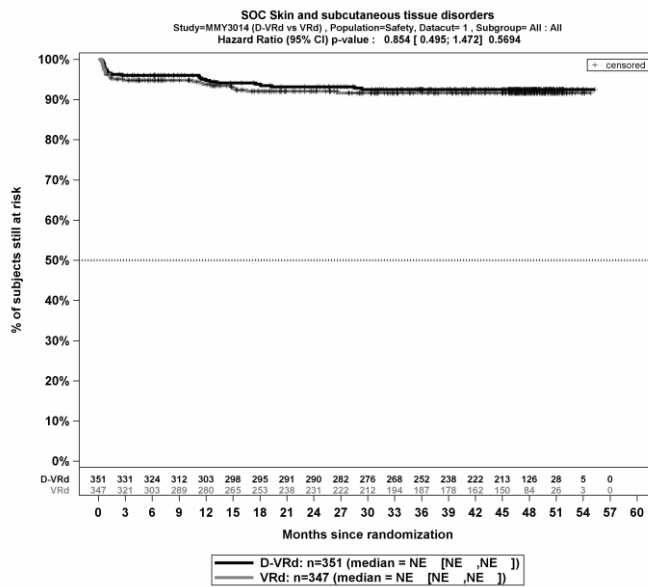
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Lungenembolie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



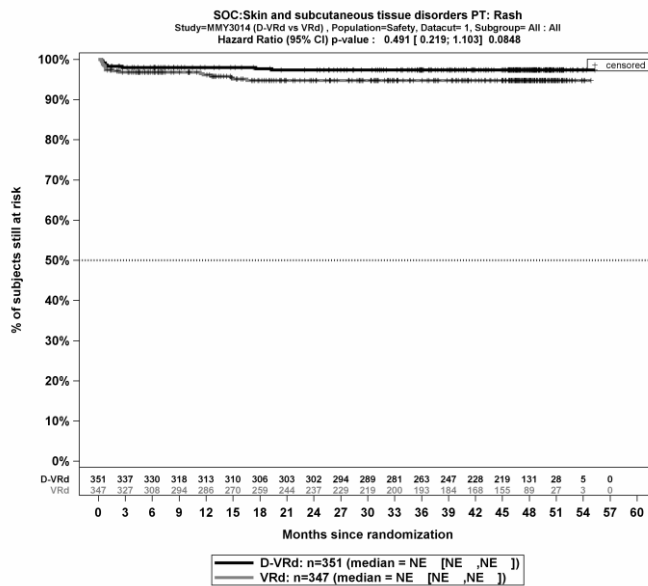
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



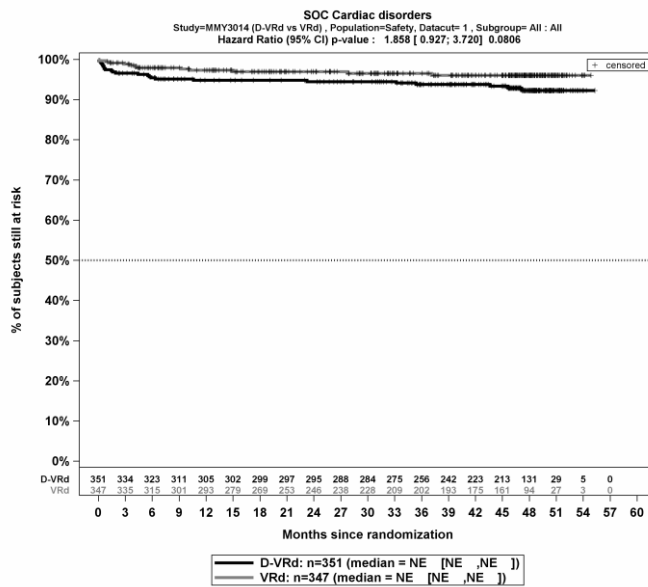
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Hypokaliämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



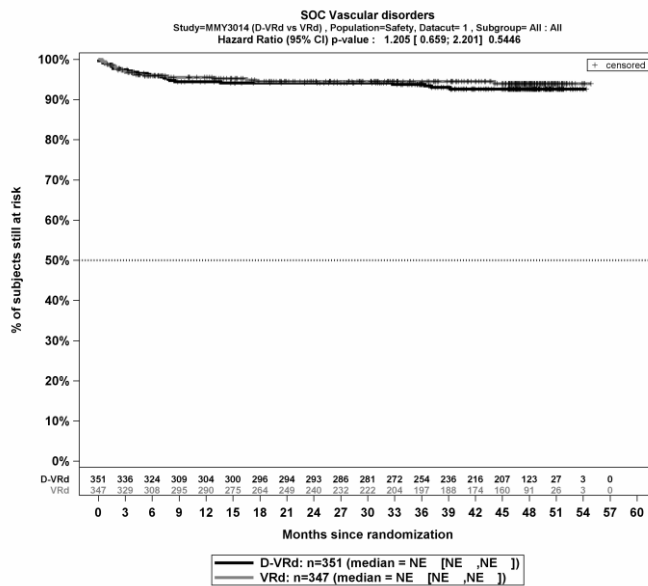
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



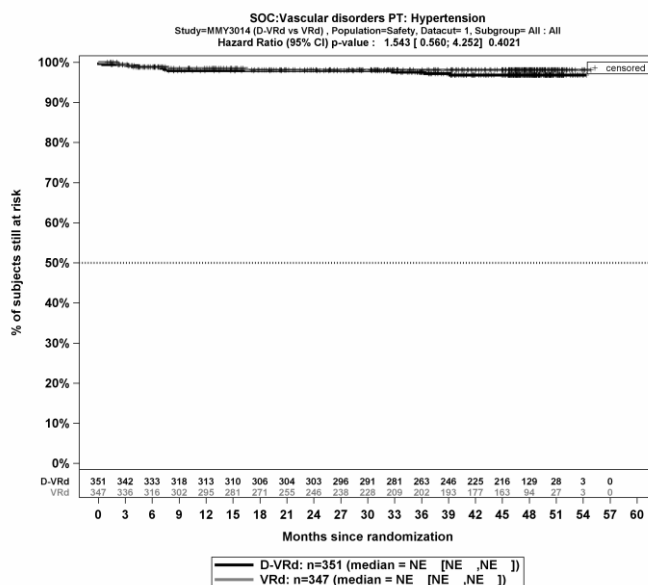
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Ausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



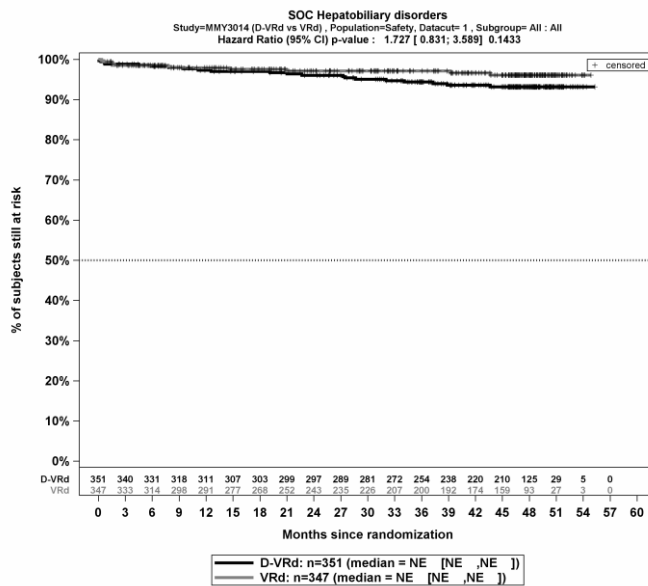
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



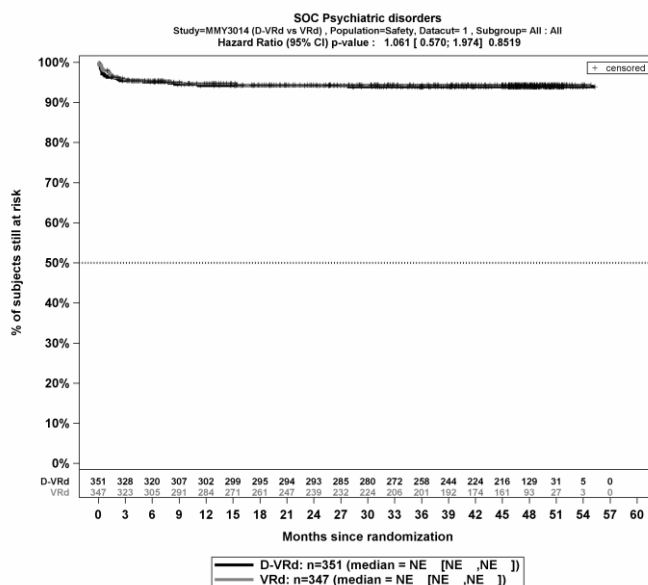
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



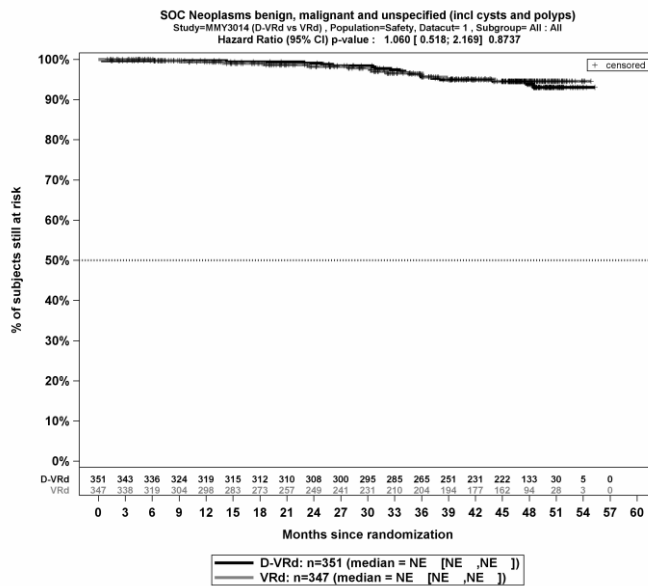
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Hypertonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



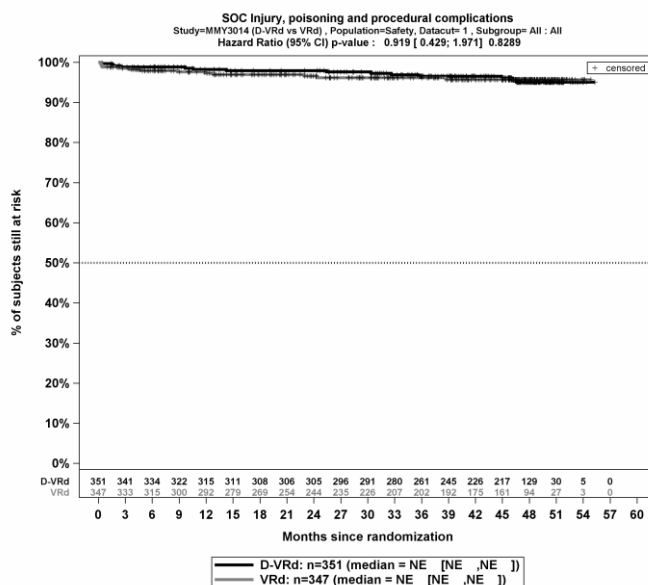
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



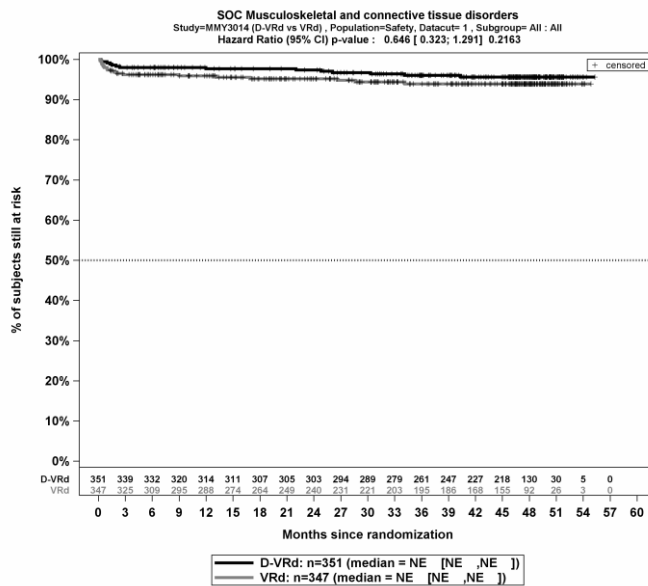
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Psychiatrische Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

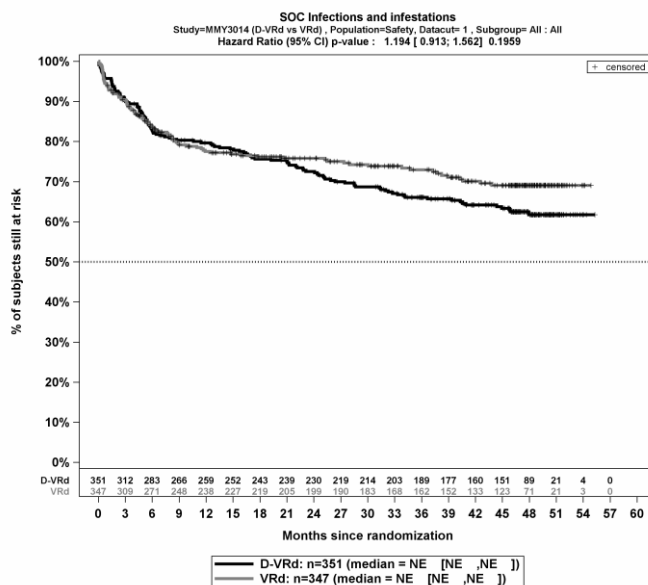


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

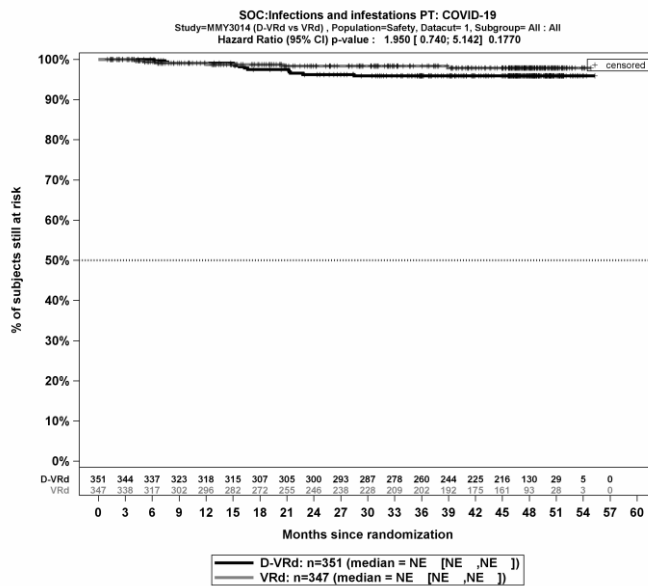


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

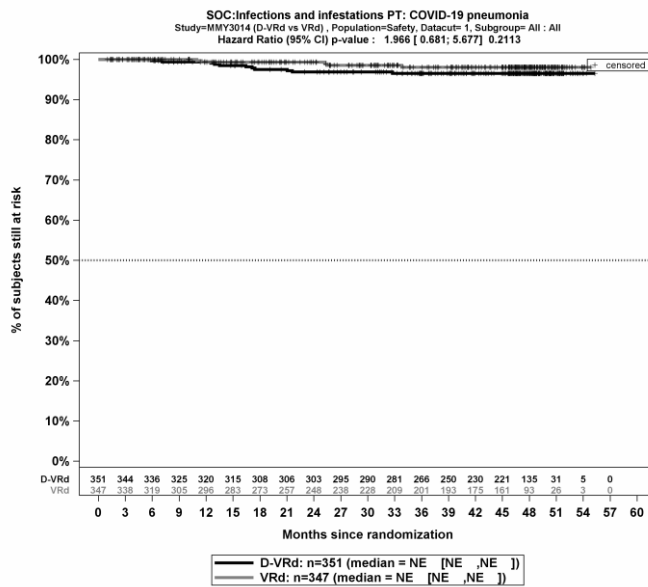
Schwerwiegende UE



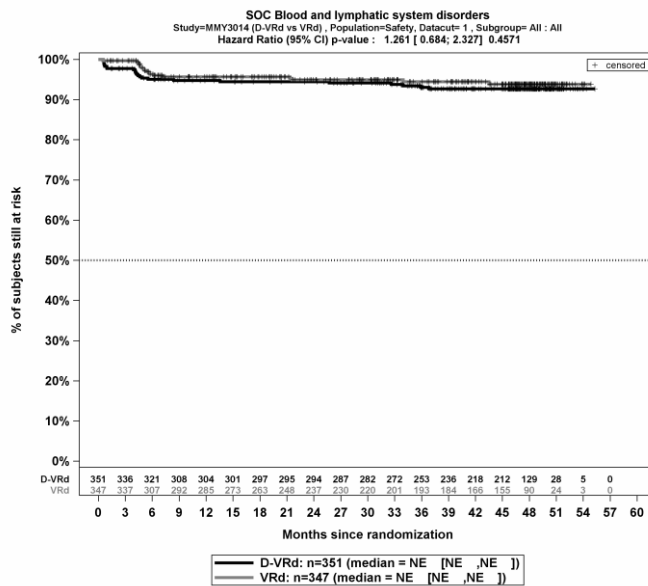
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



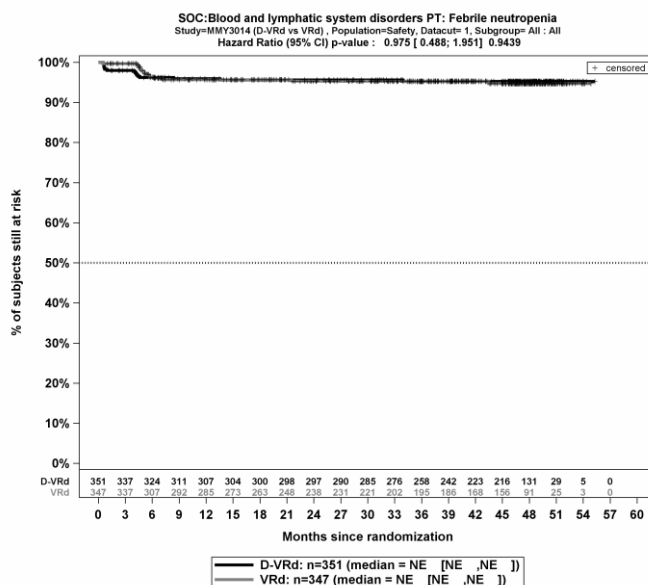
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT COVID-19, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



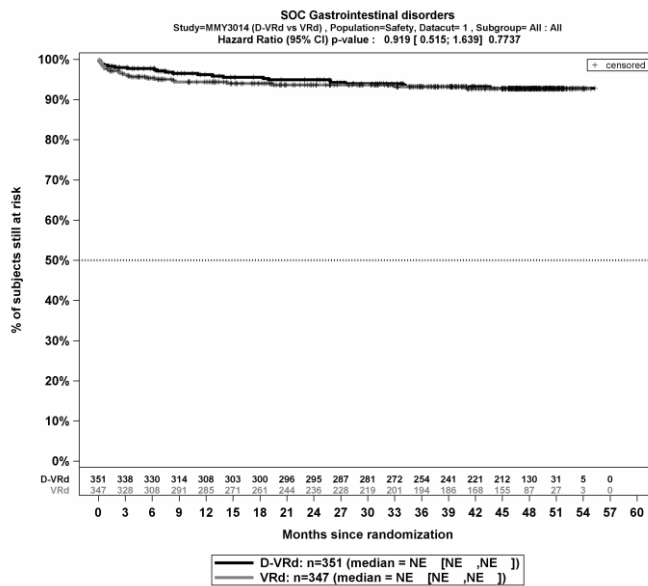
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT COVID-19-Lungenentzündung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



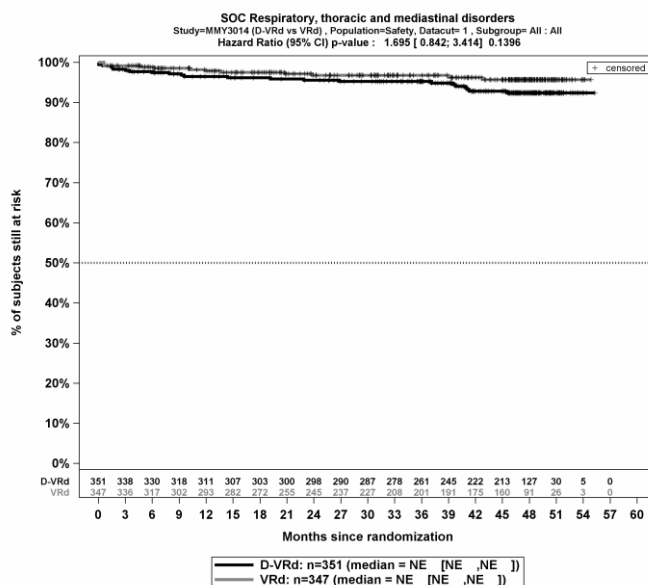
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



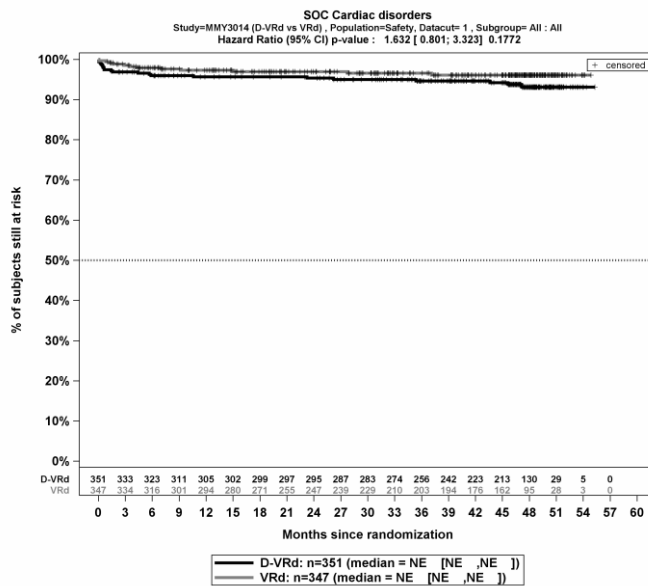
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



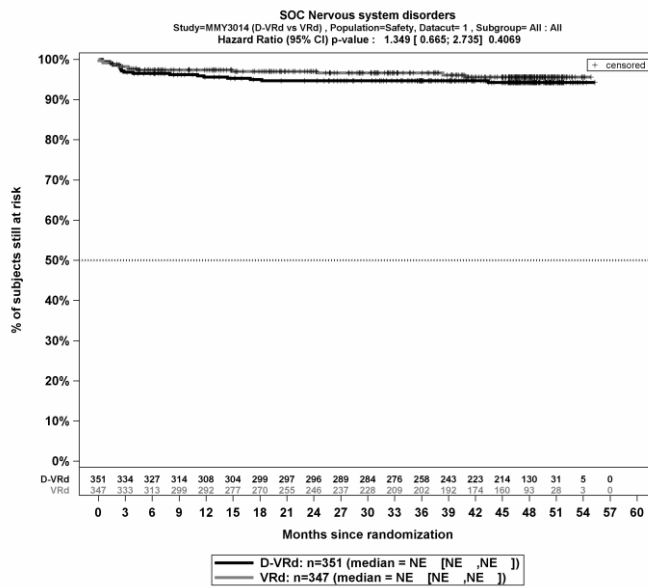
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



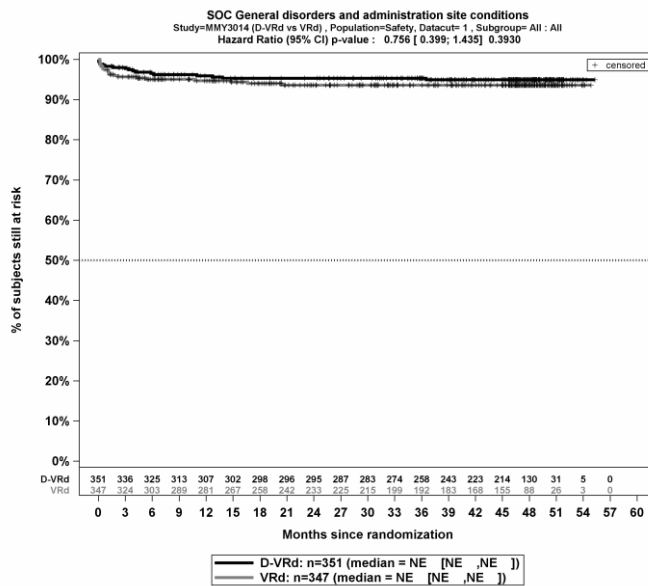
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



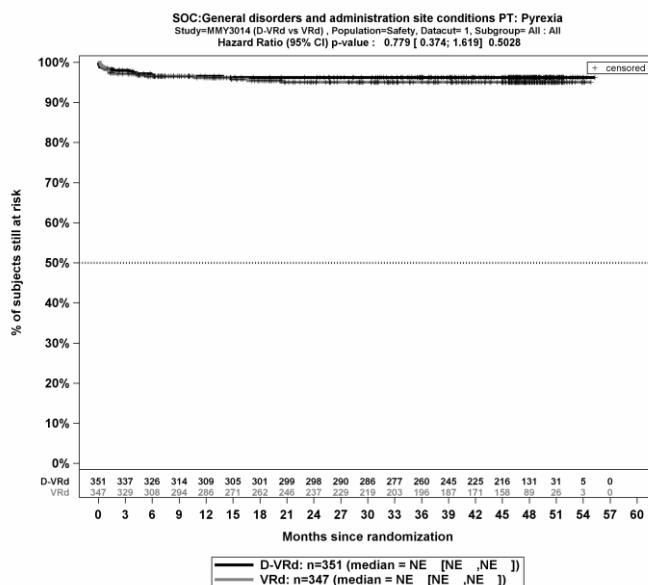
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



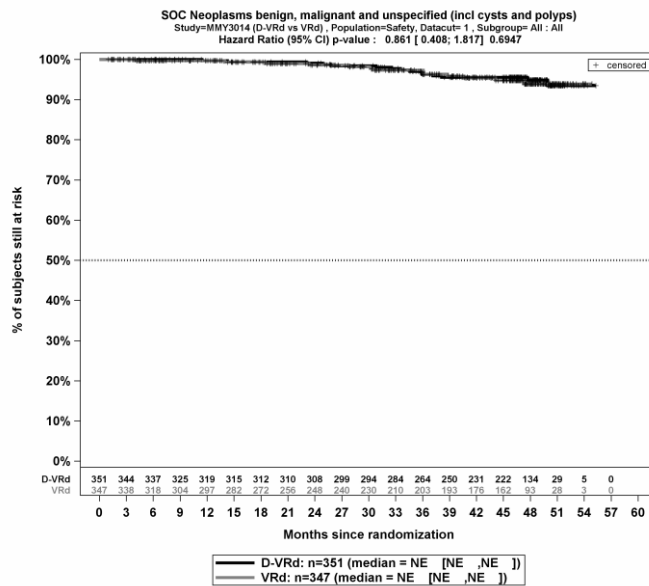
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



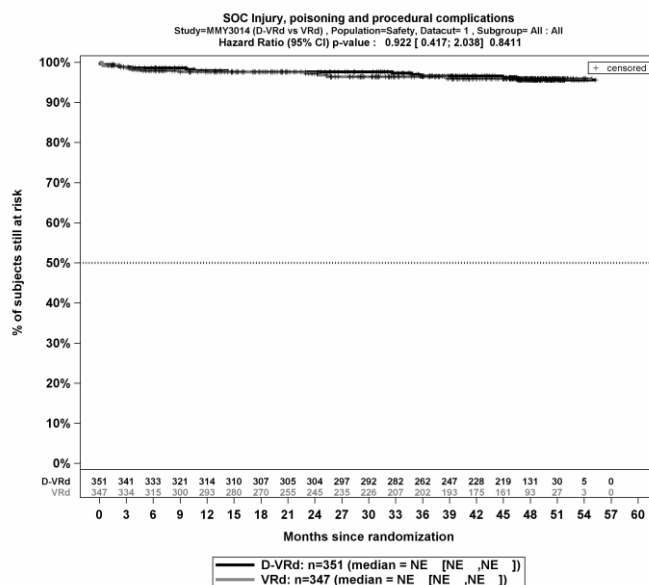
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



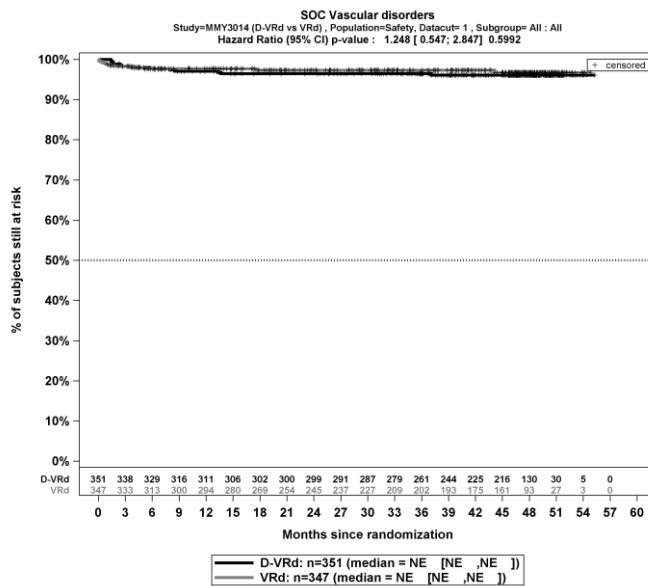
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Fieber, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



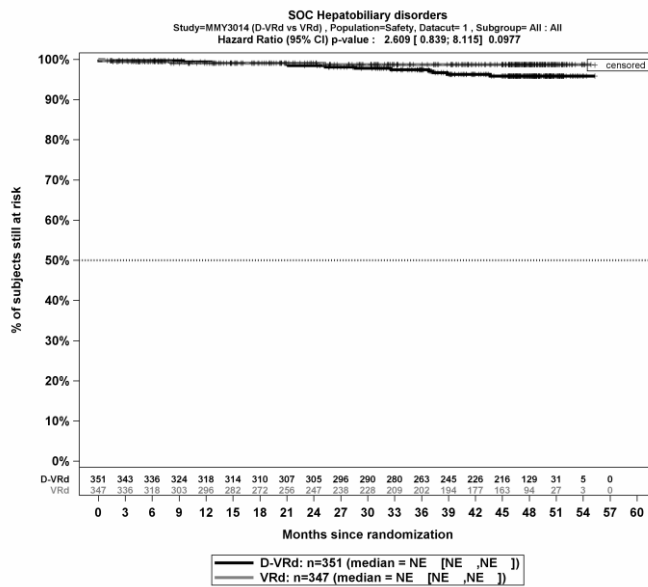
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



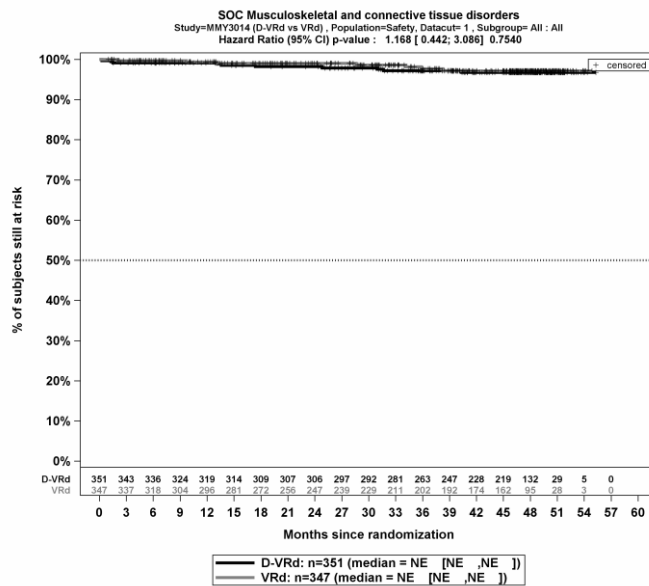
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



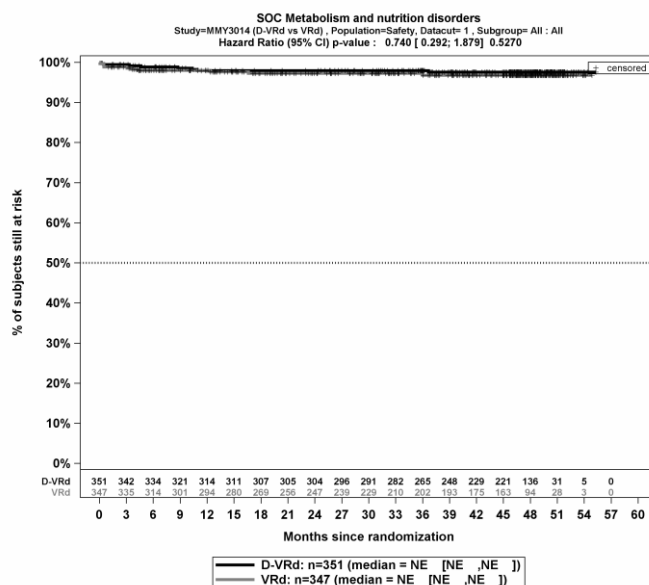
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

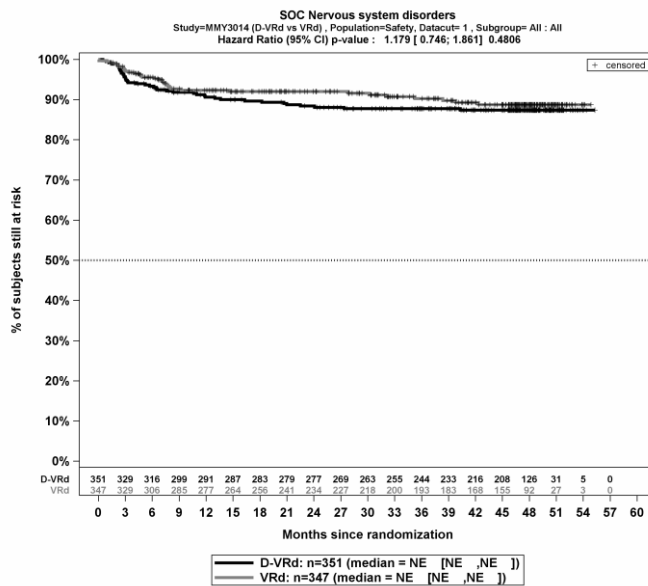


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

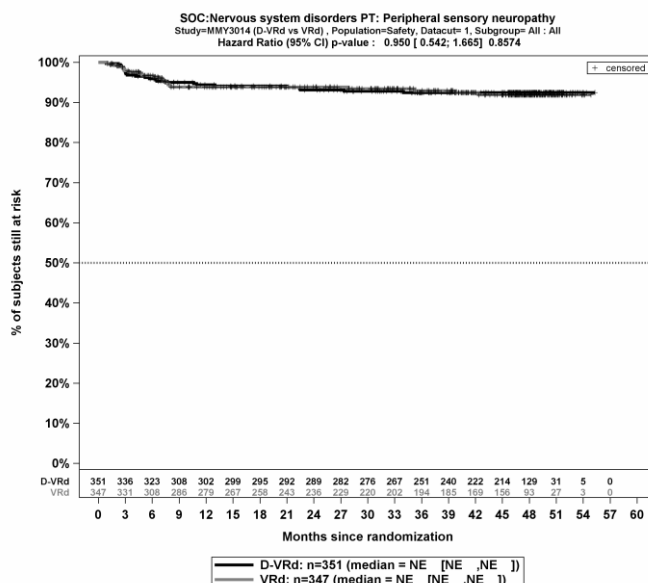


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

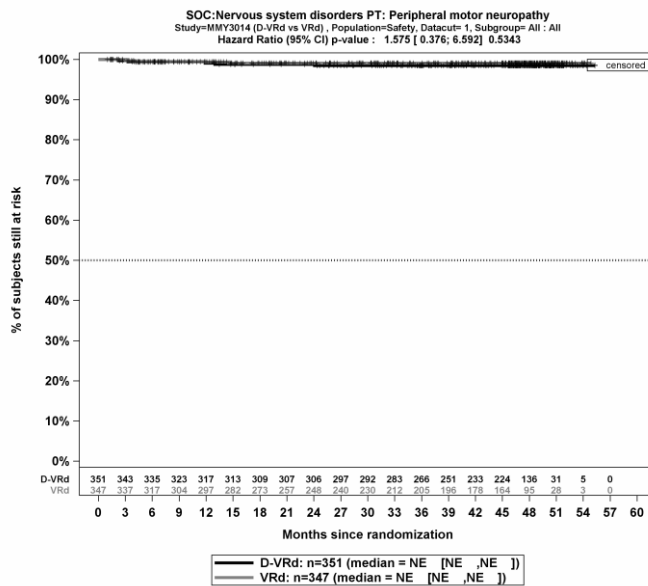
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)



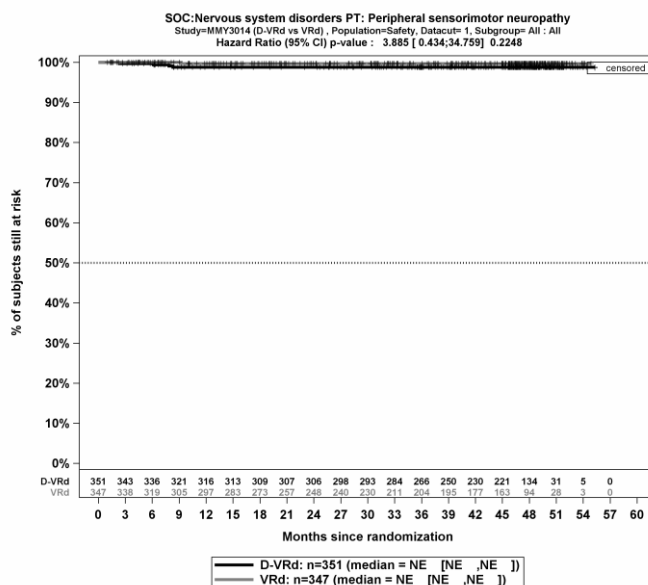
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



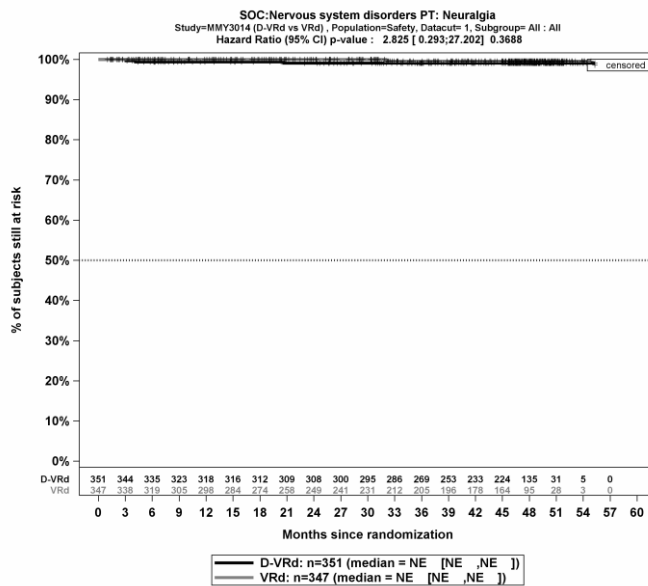
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



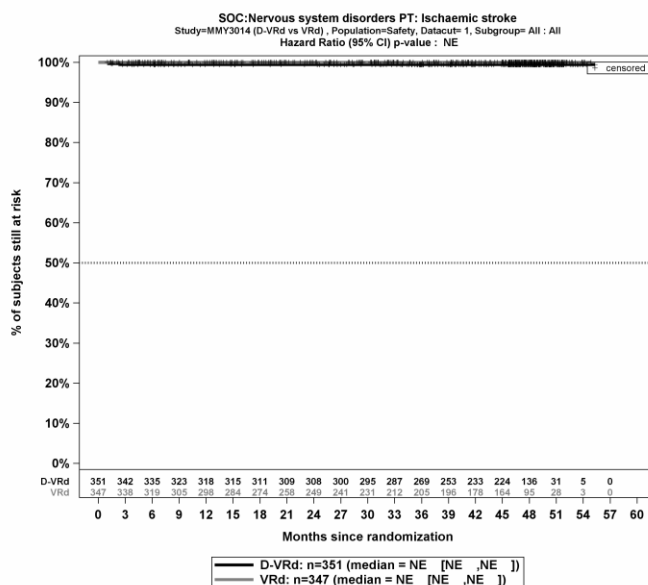
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere motorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



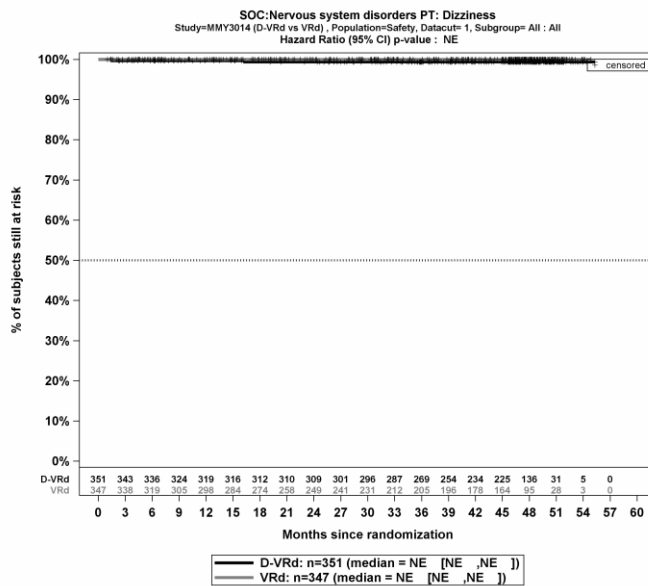
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere sensomotorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



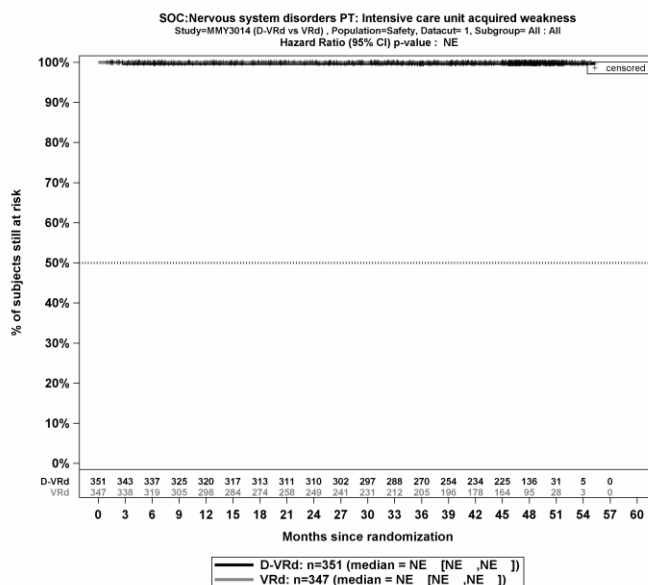
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neuralgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



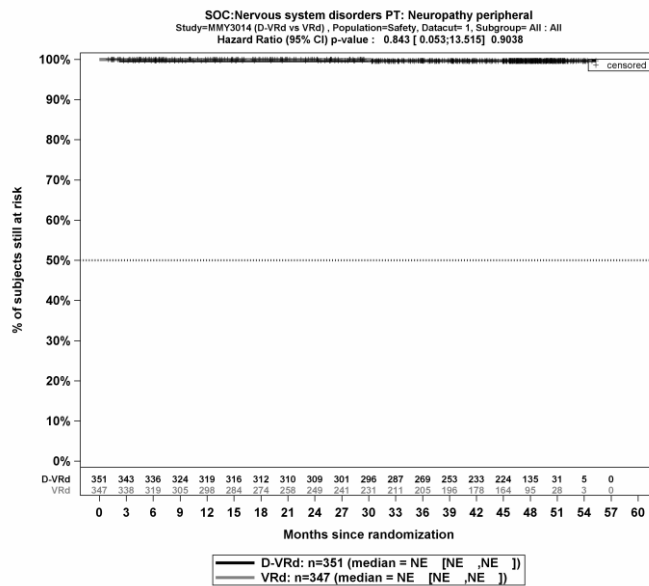
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ischämischer Schlaganfall, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



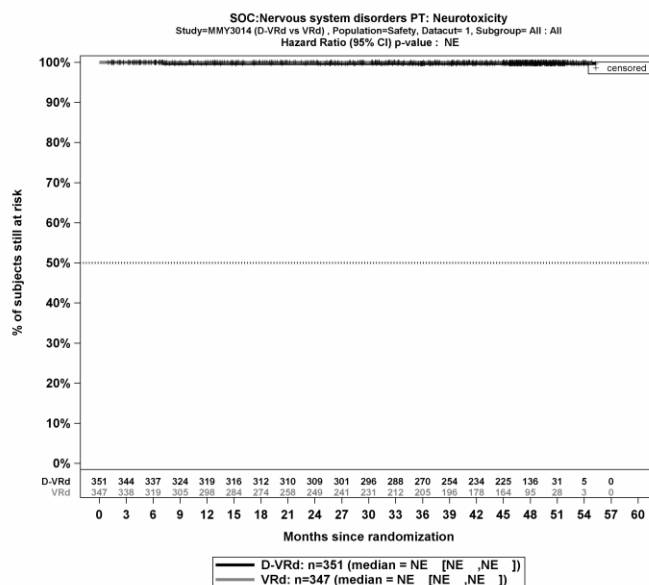
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schwindelgefühl, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



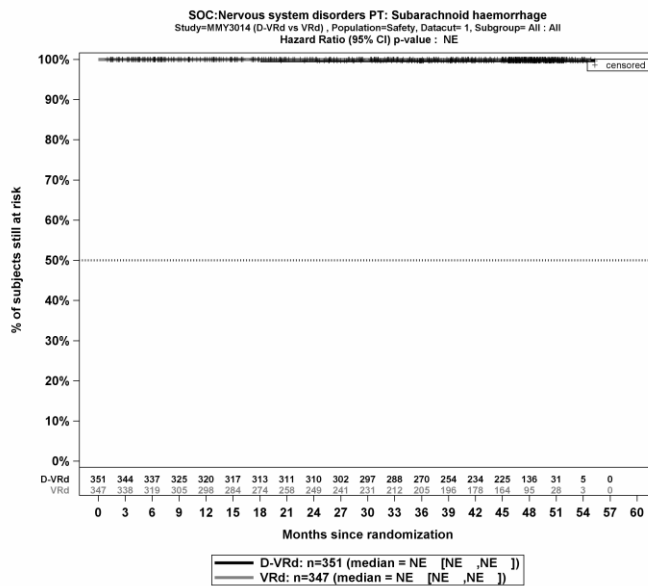
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Auf der Intensivstation erworbene Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



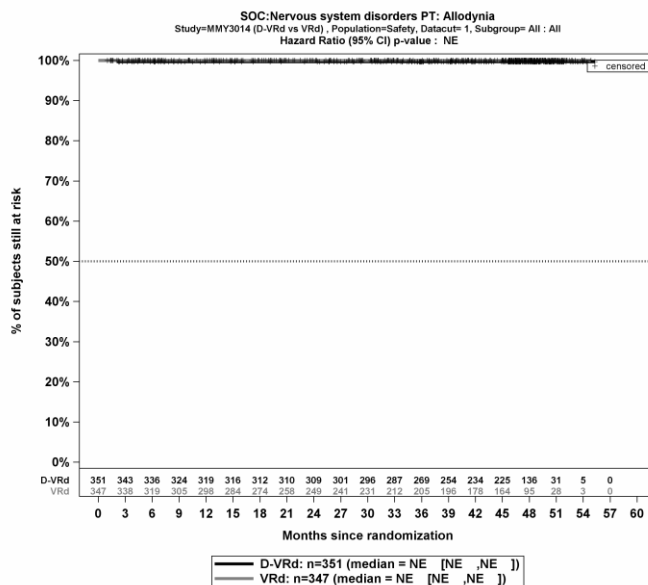
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



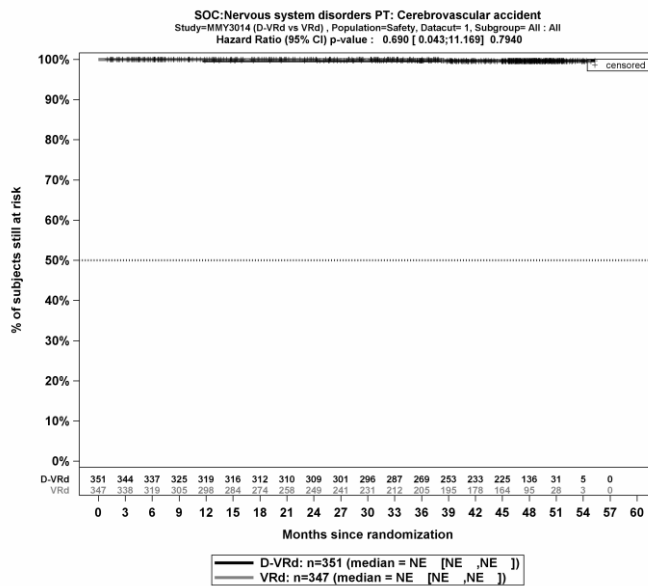
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neurotoxizität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



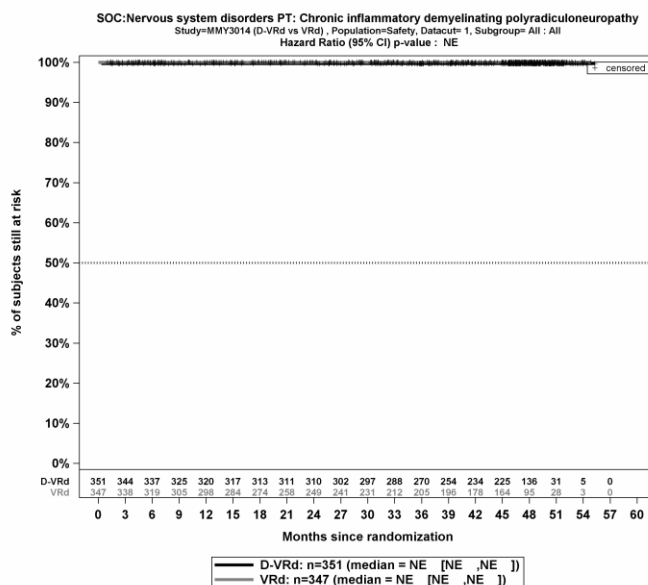
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Subarachnoidalblutung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



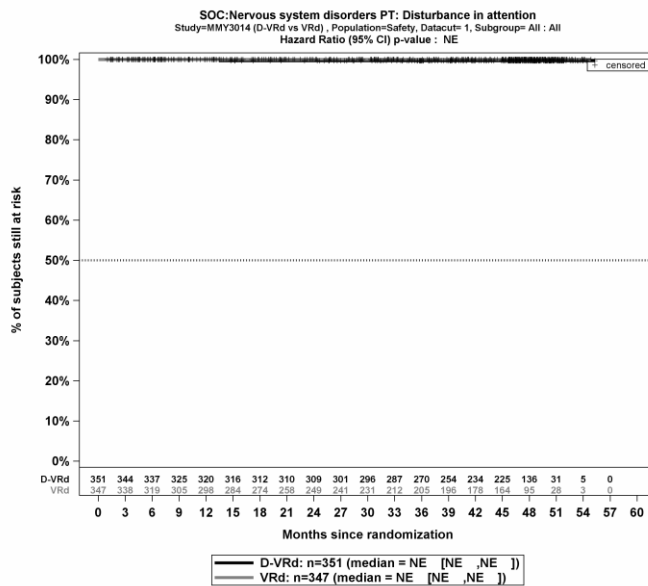
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Allodynie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



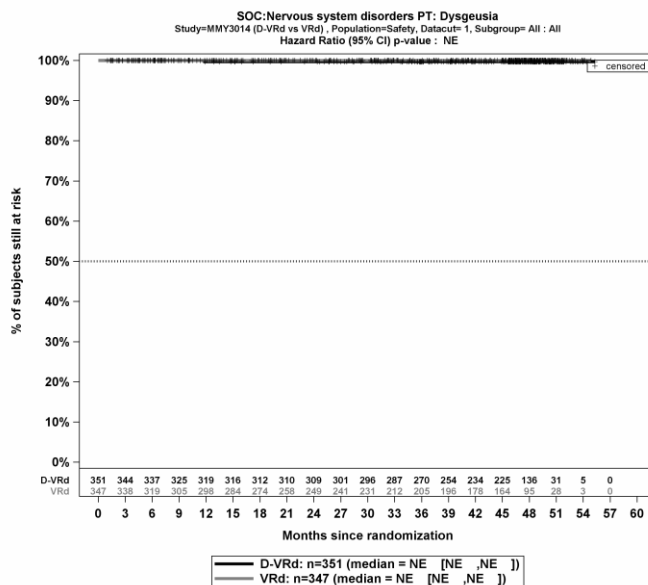
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Apoplektischer Insult, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



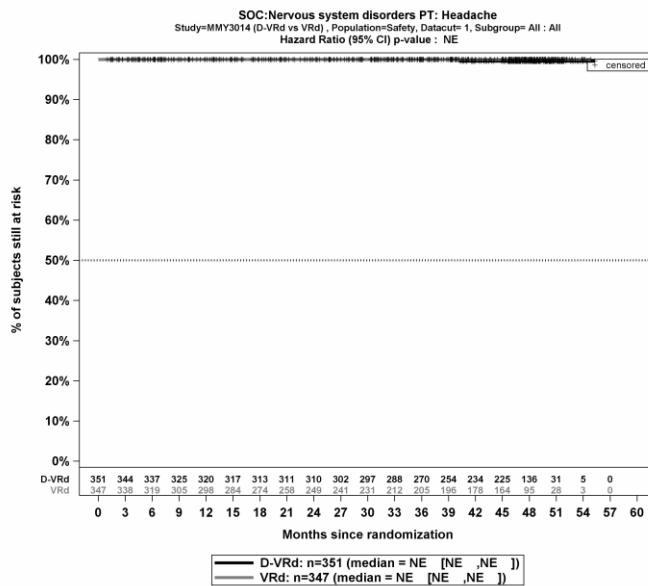
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



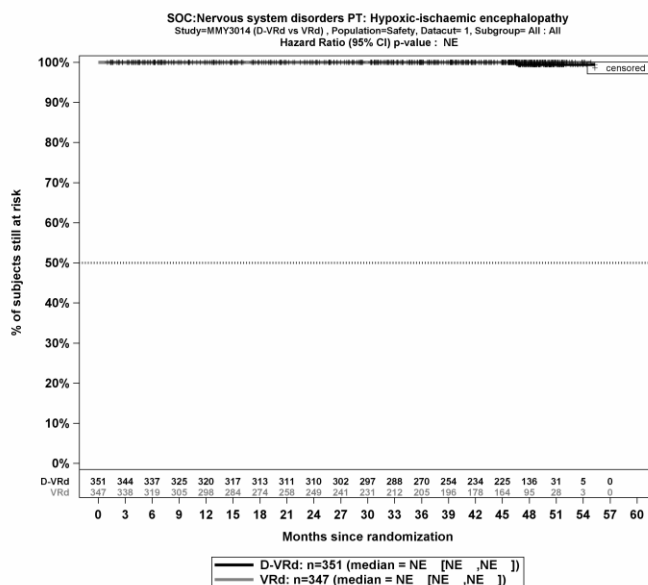
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Aufmerksamkeitsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



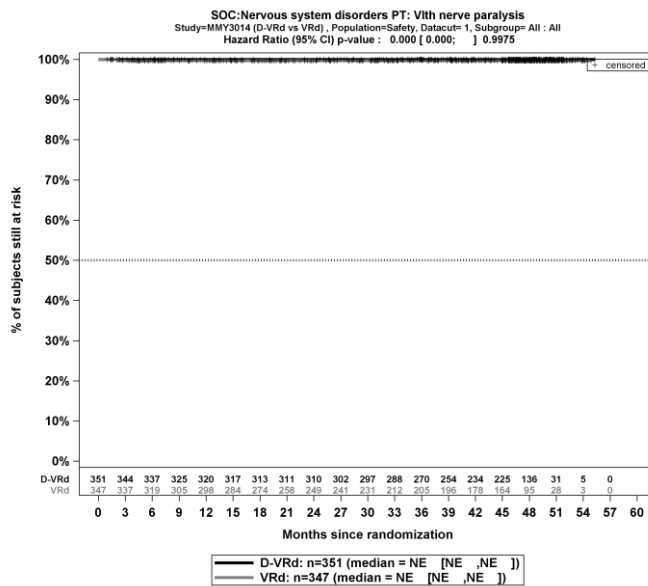
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Geschmacksstörung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



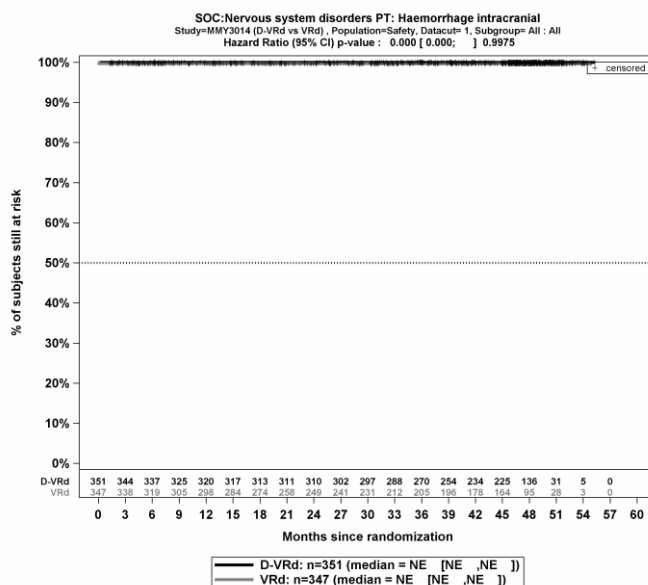
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Kopfschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



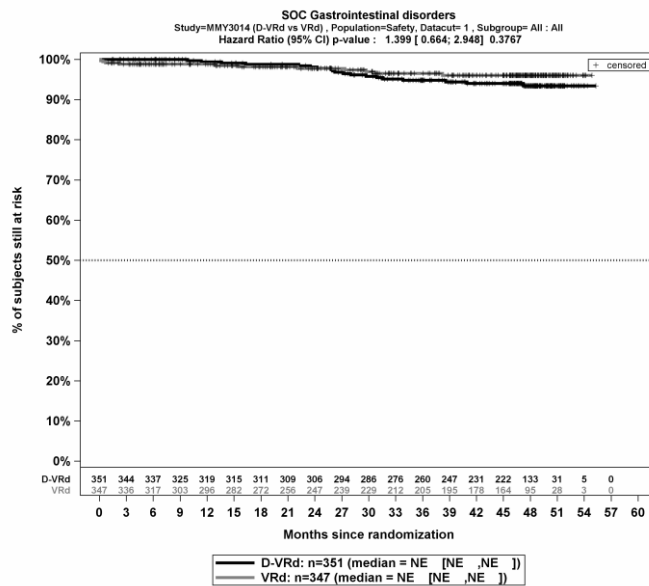
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



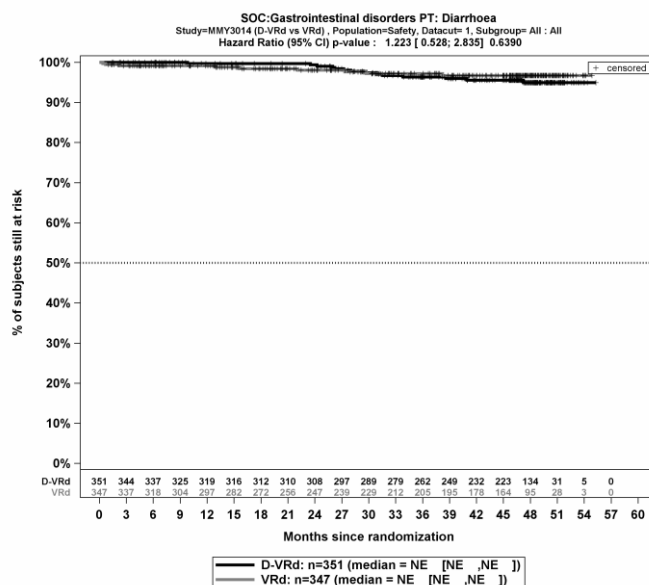
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lähmung des VI. Hirnnervs, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



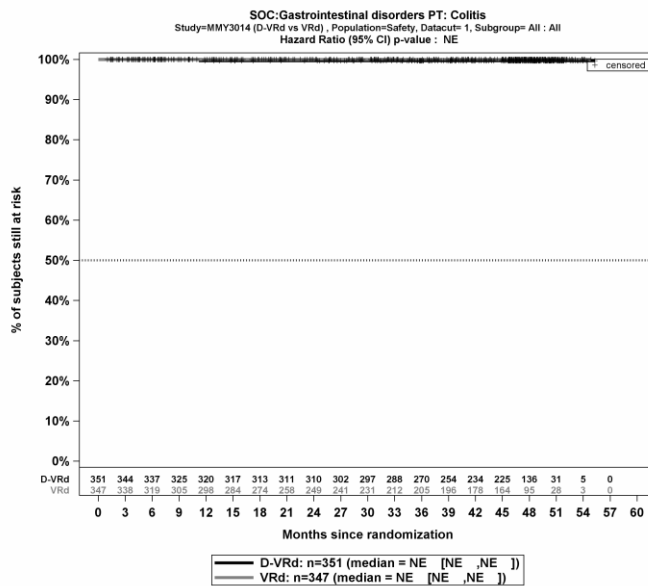
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Intrakranielle Blutung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



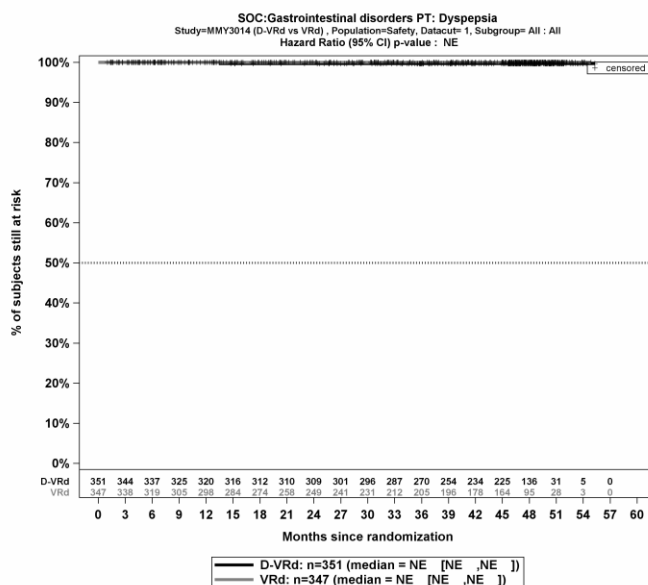
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



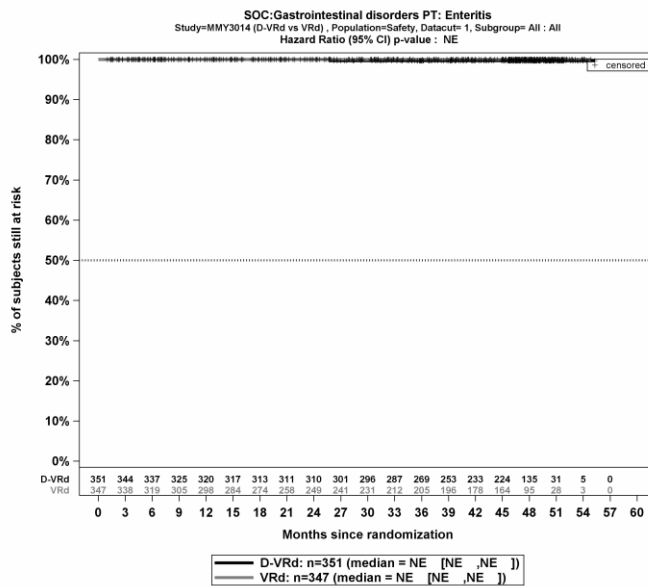
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



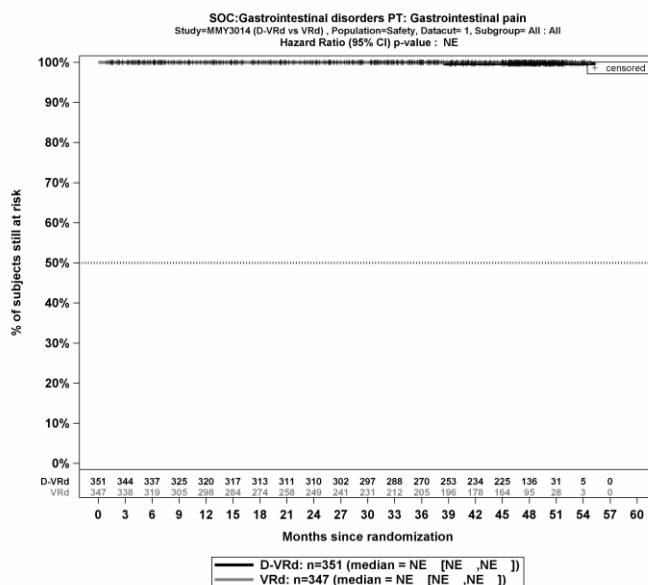
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Kolitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



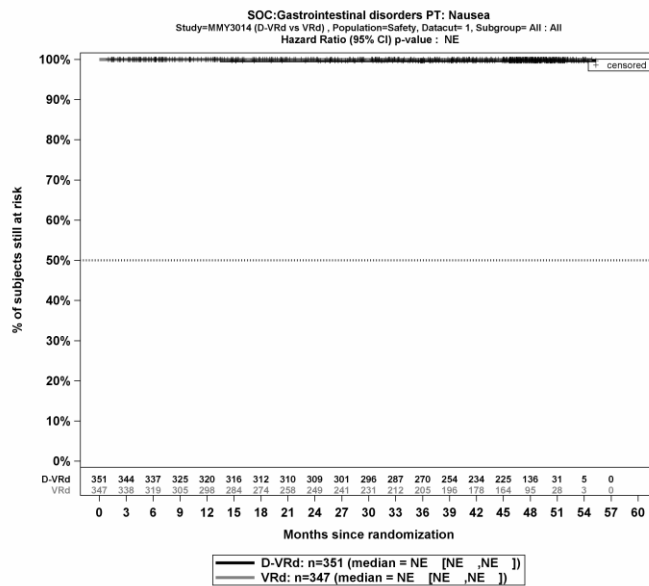
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Dyspepsie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



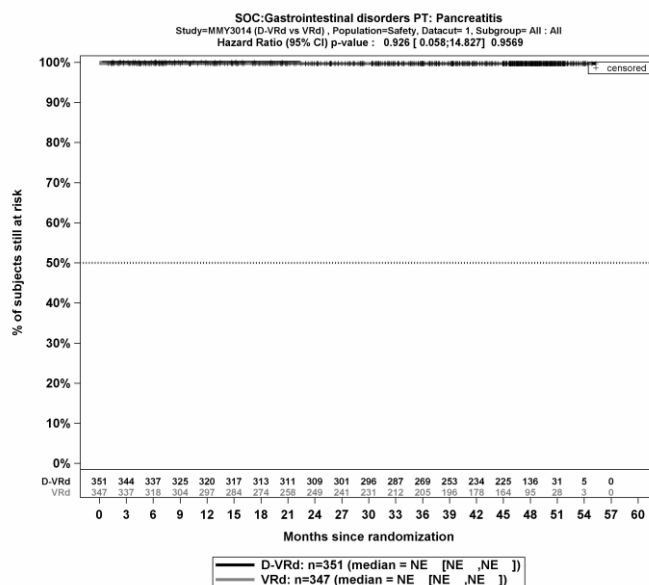
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Enteritis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



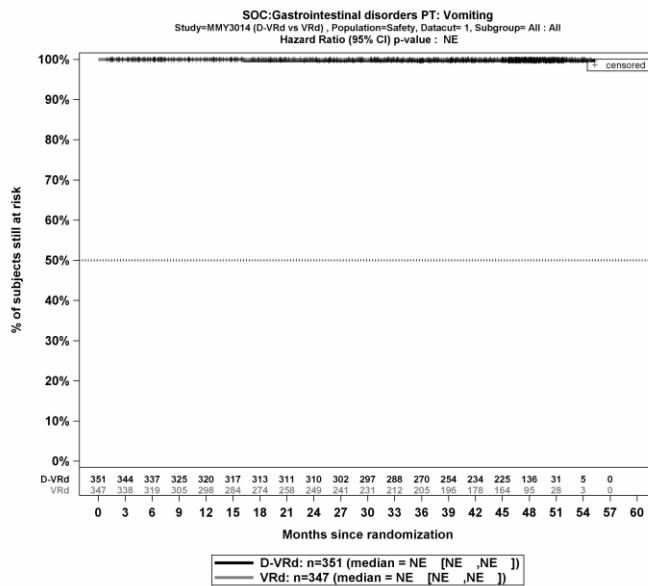
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Gastrointestinale Schmerzen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



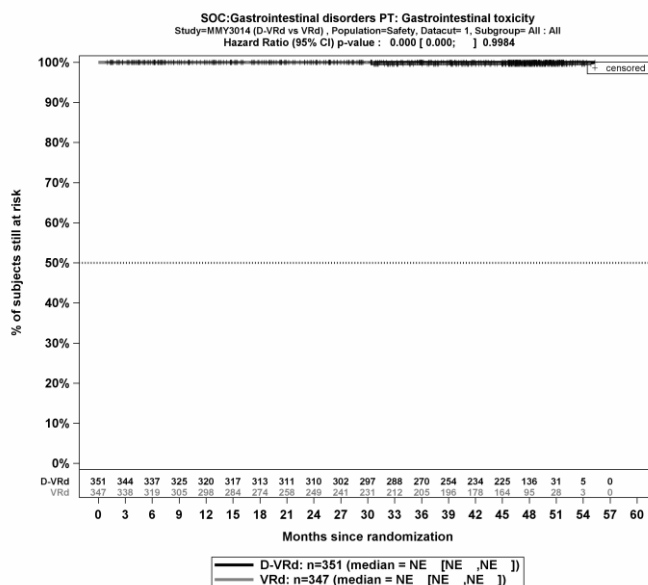
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Übelkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



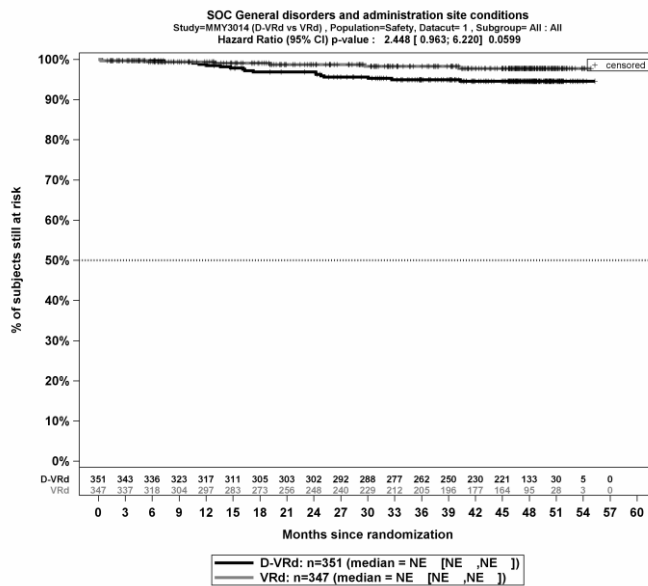
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pankreatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



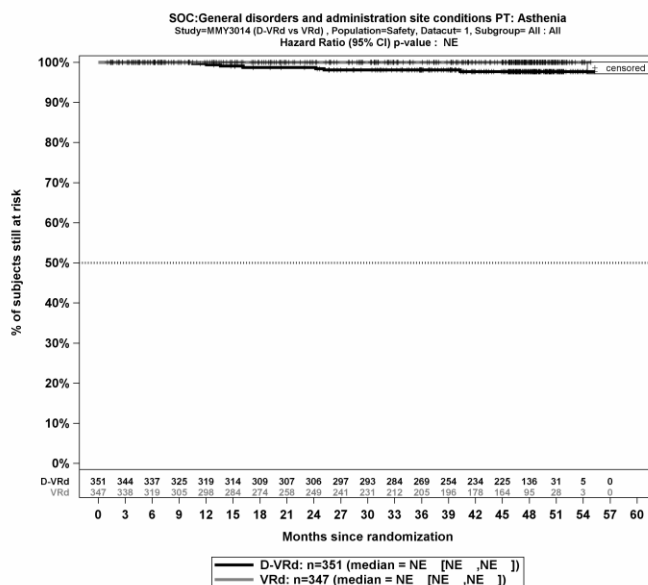
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Erbrechen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



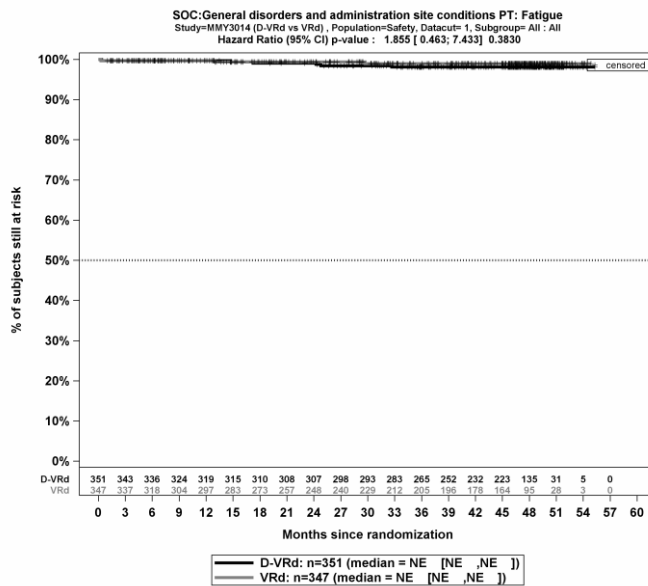
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Gastrointestinale Toxizität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



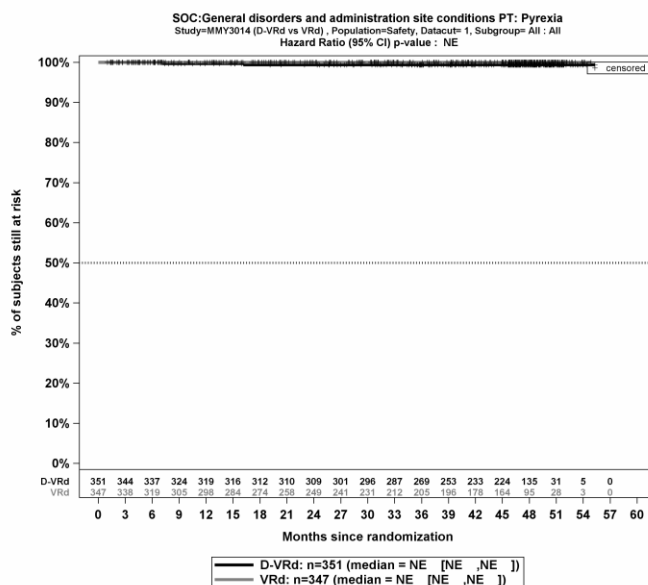
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



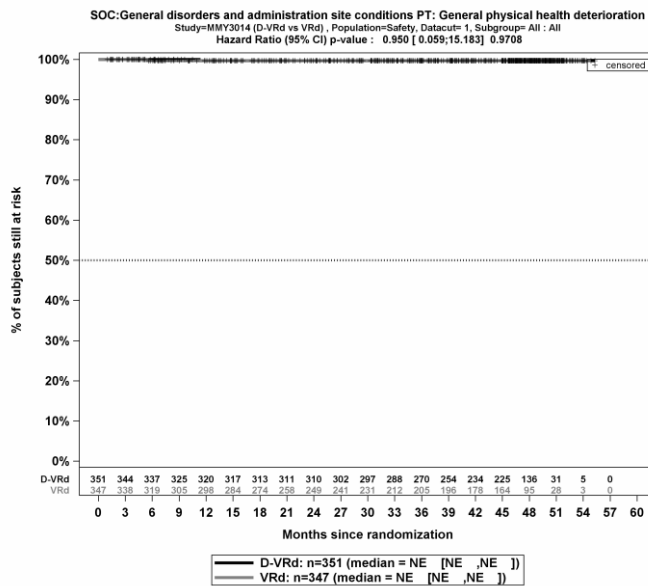
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Asthenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



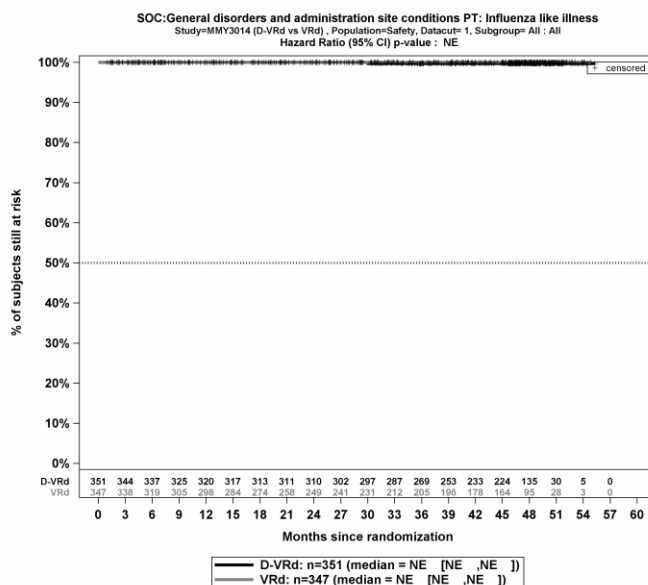
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ermüdung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



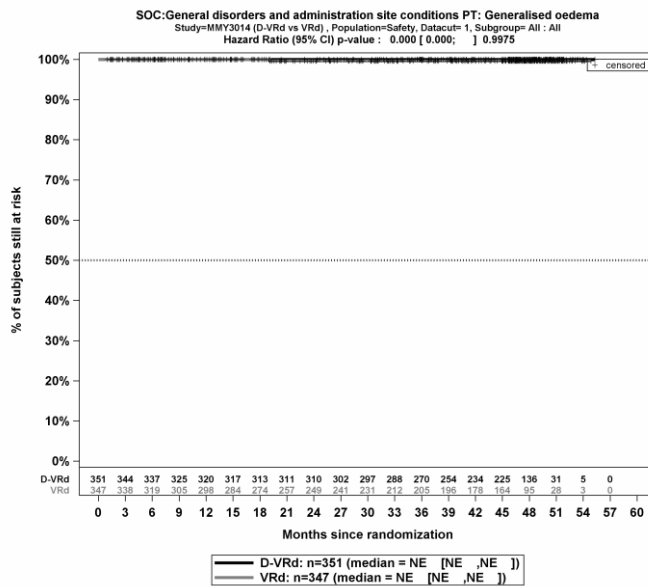
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Fieber, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



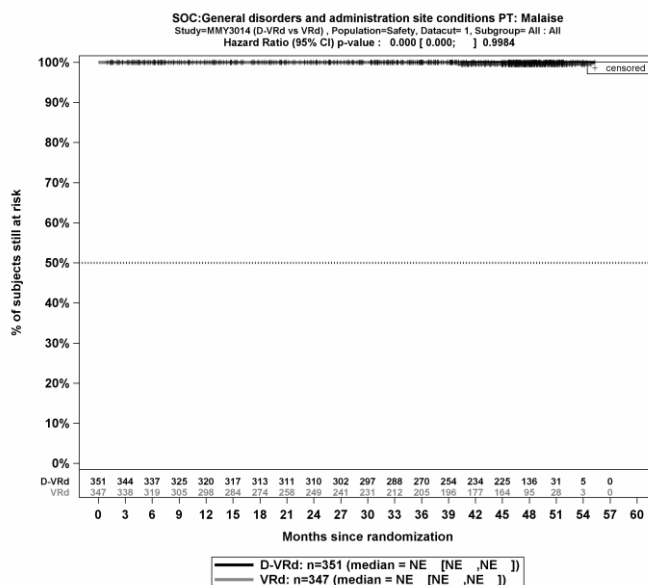
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



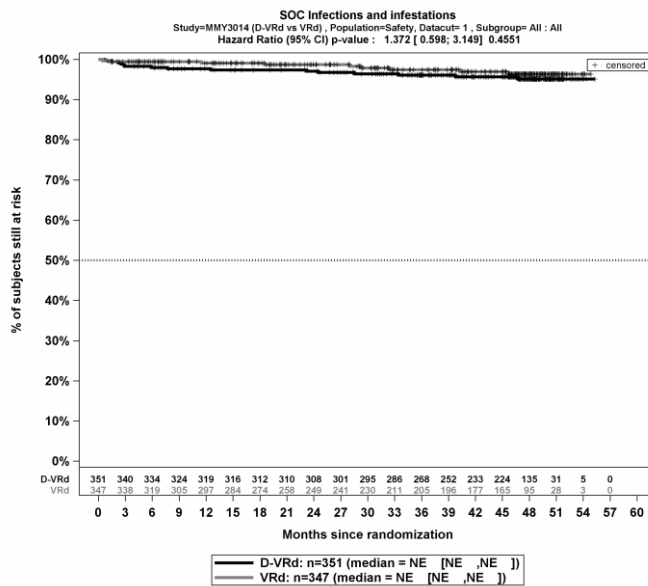
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Grippeähnliche Erkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



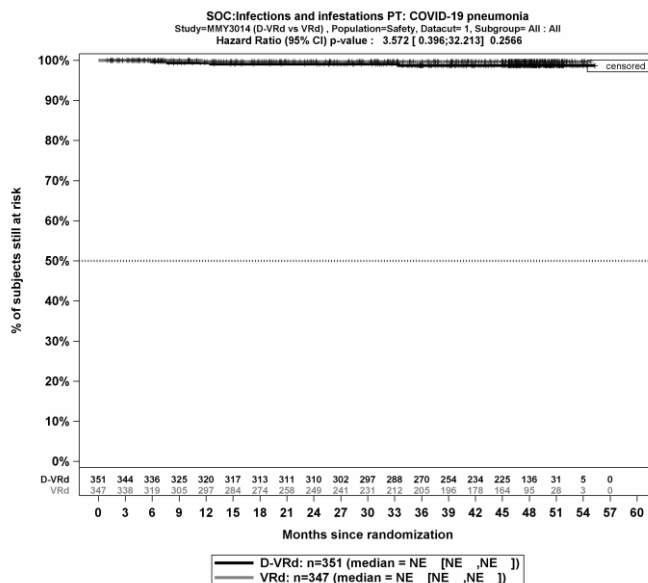
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Generalisiertes Ödem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



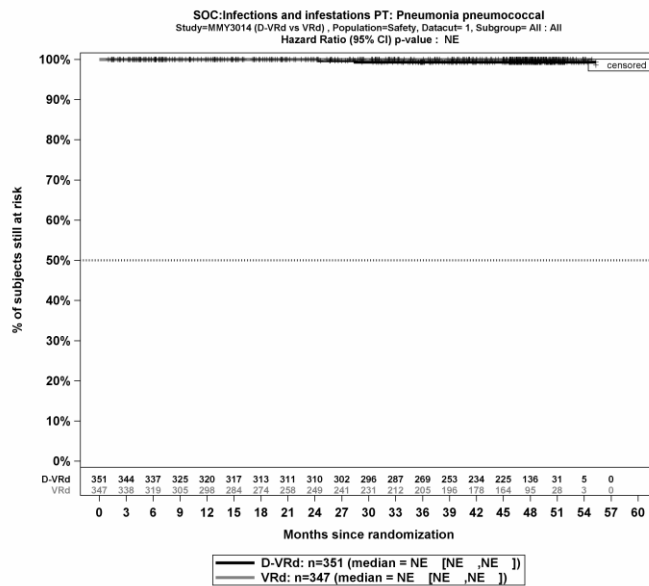
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Unwohlsein, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



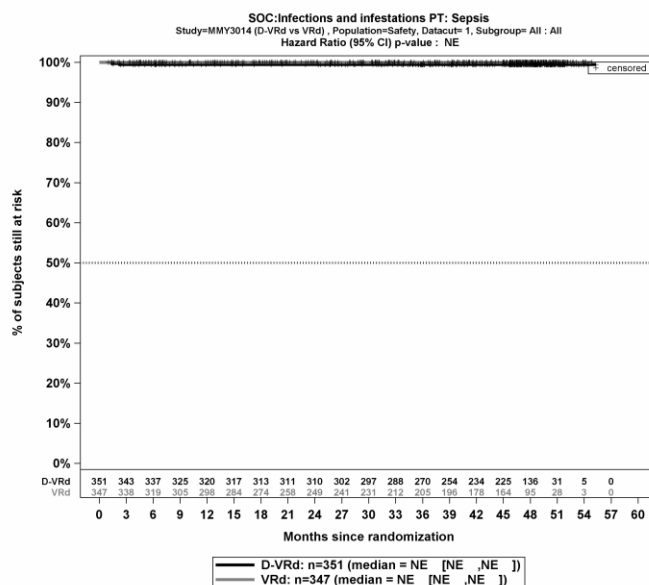
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



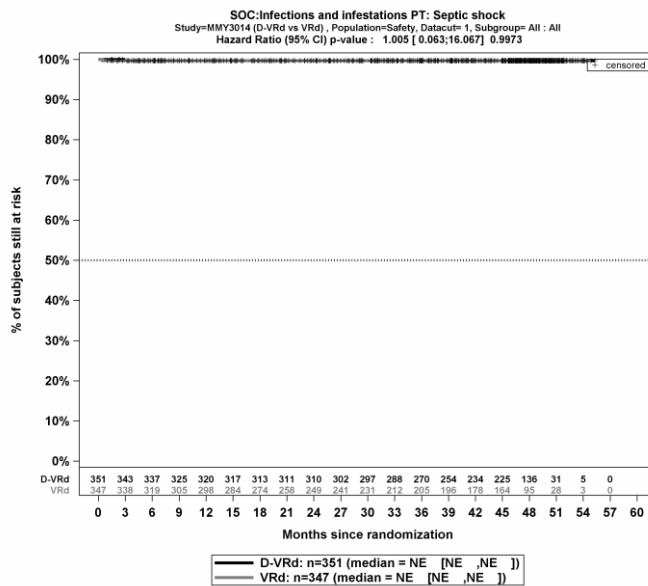
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT COVID-19-Lungenentzündung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



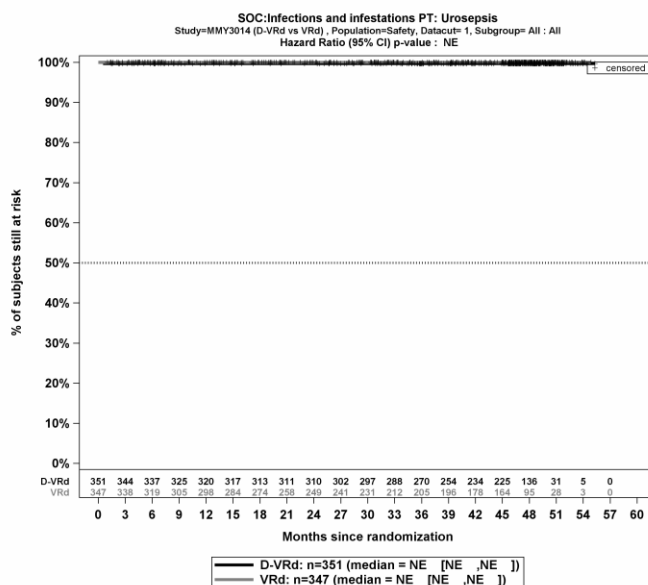
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pneumonie durch Pneumokokken, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



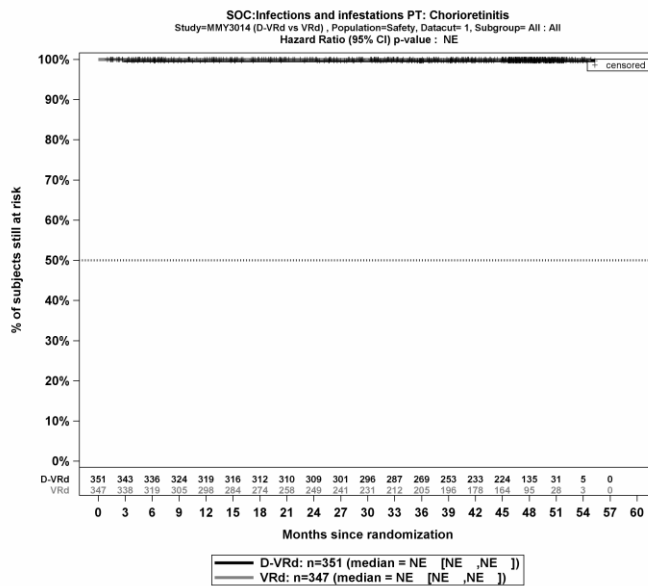
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



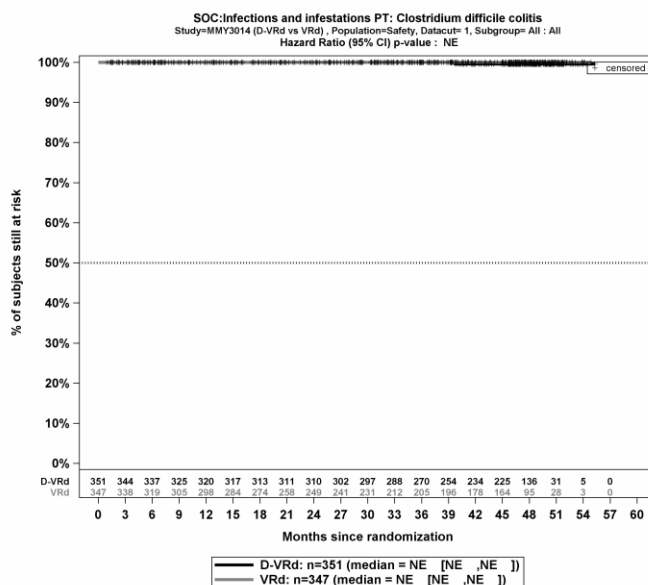
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Septischer Schock, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



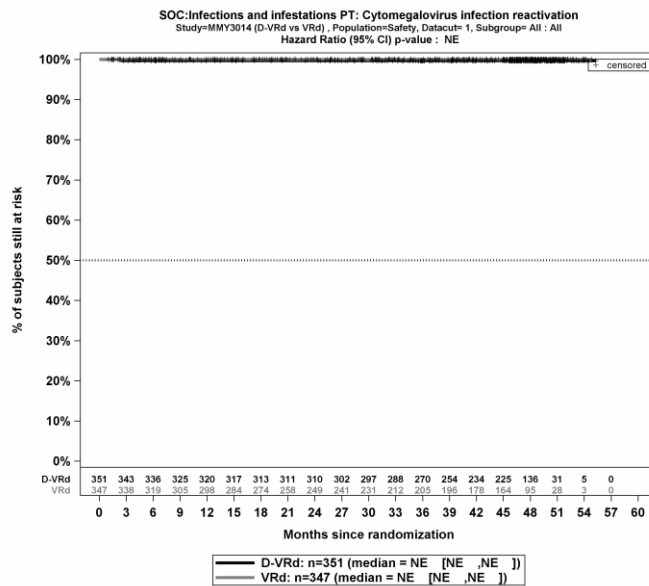
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Urosepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



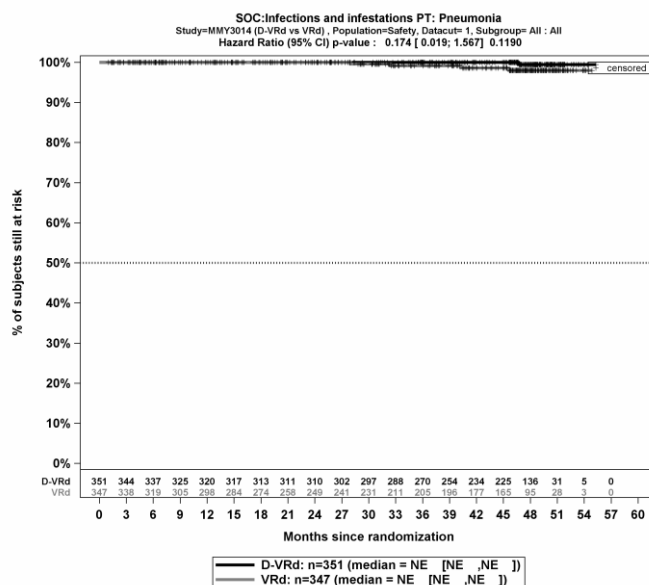
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Chorioretinitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



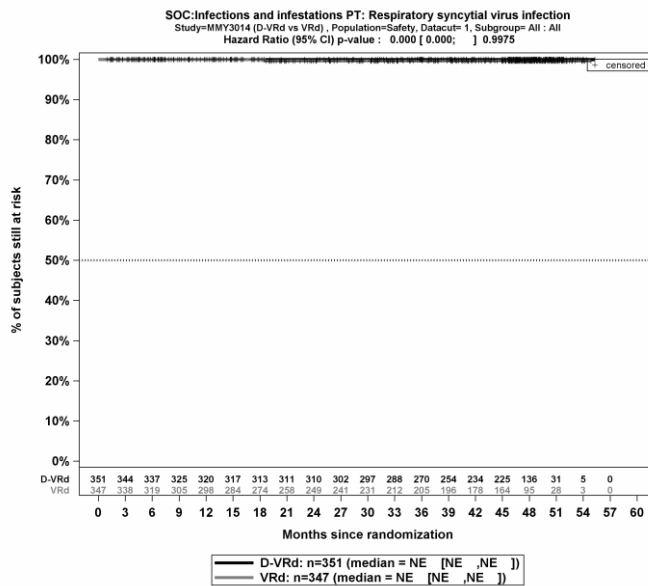
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Clostridium difficile-Kolitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



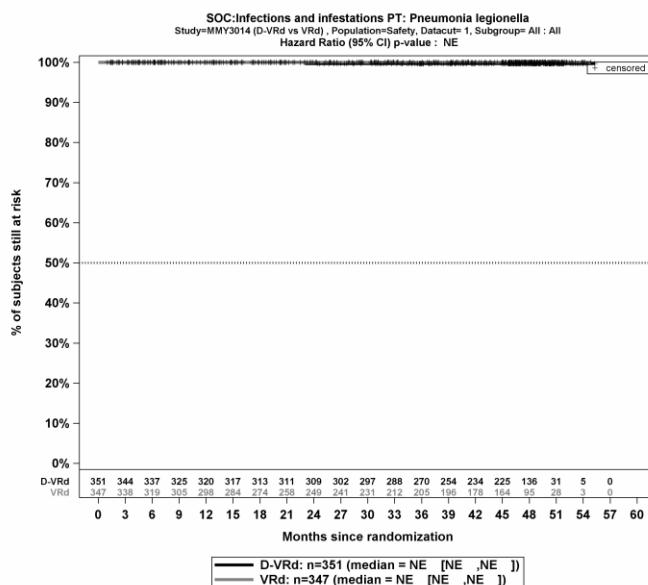
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



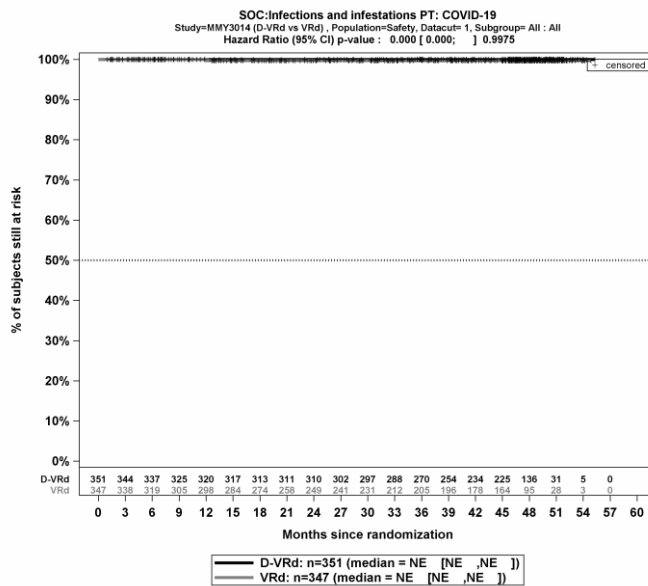
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pneumonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



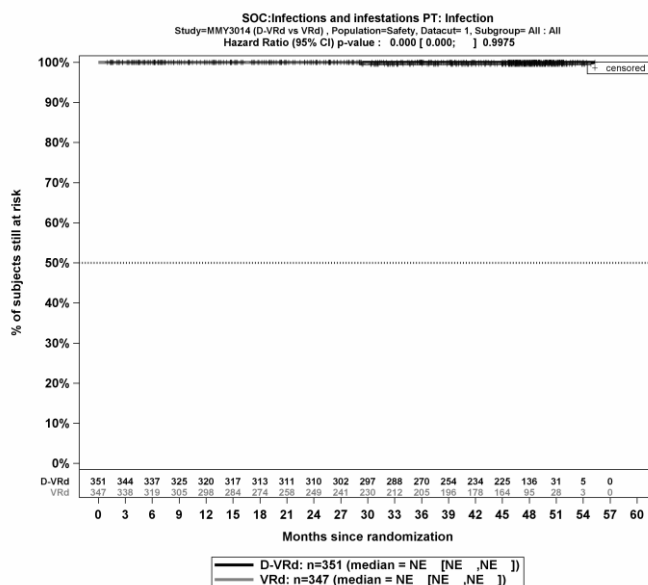
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Respiratorische Synzytial-Virus-Infektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



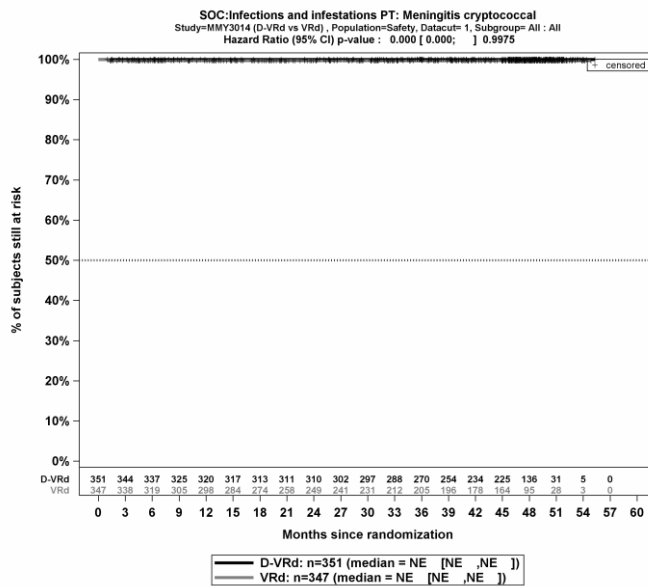
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pneumonie durch Legionella, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



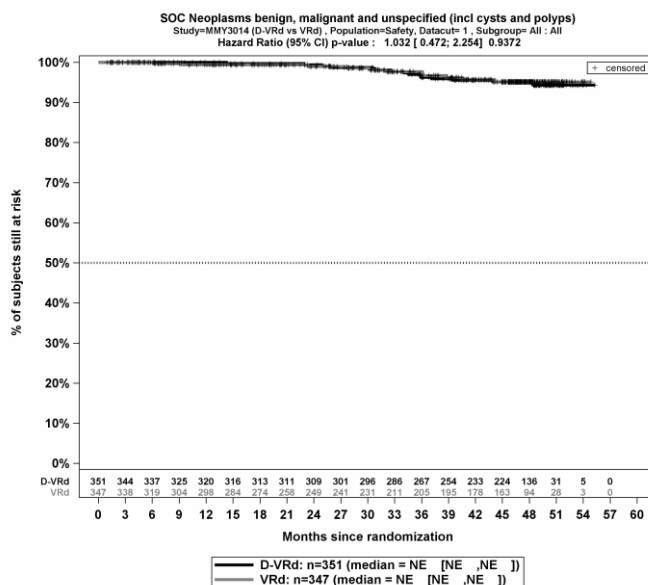
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT COVID-19, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



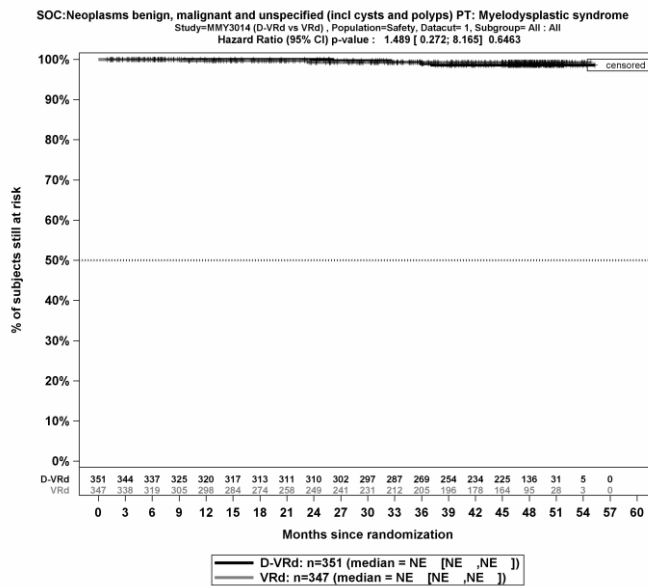
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Infektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



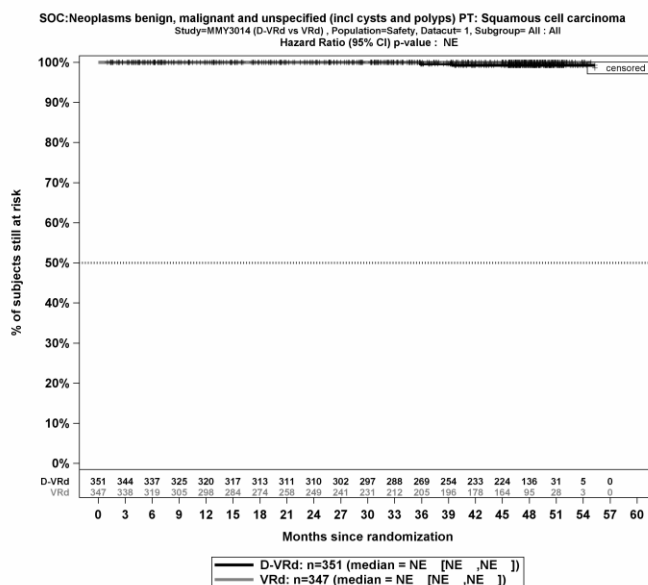
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Meningitis durch Kryptokokken, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



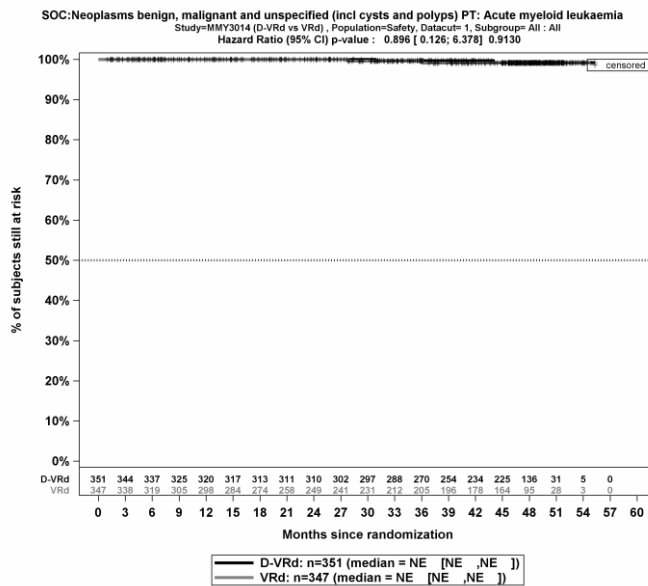
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



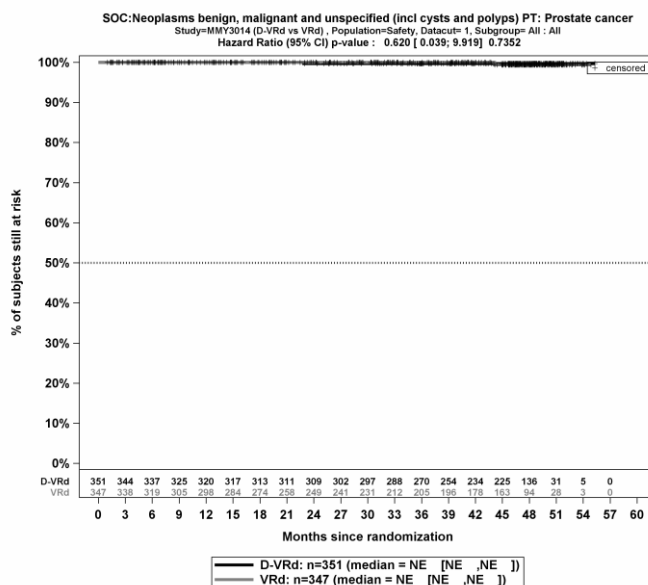
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Myelodysplastisches Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



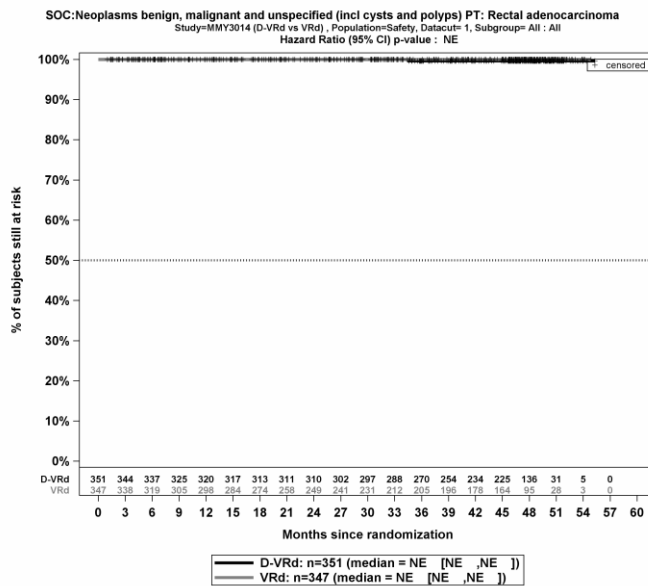
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Plattenepithelkarzinom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



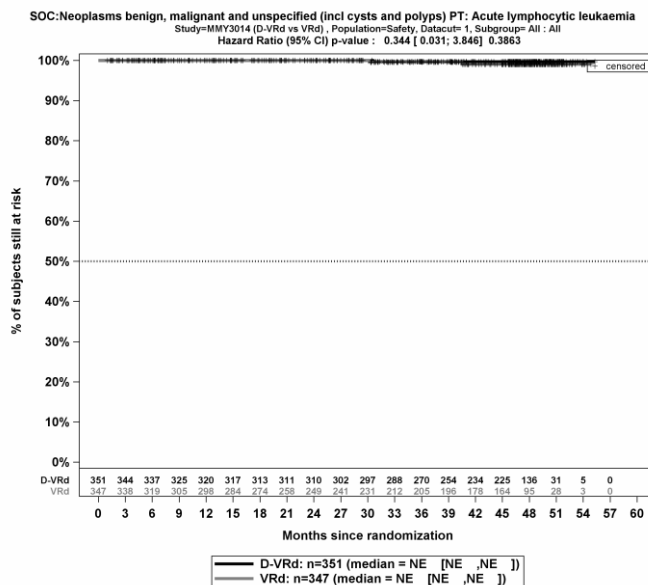
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Akute myeloische Leukämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



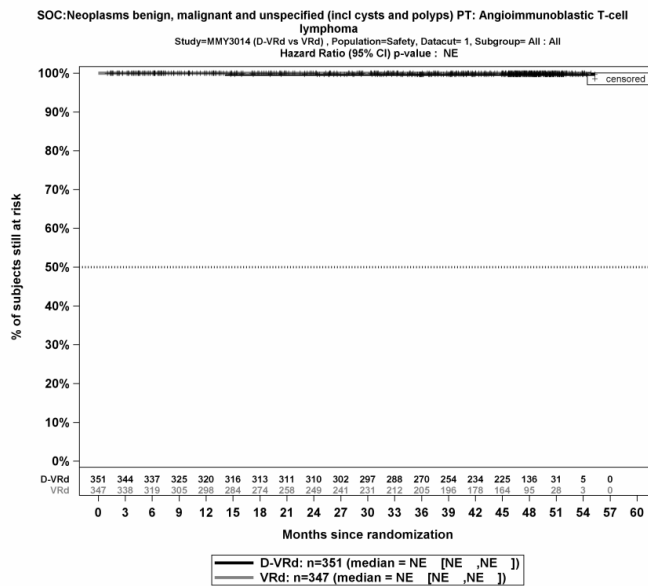
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Prostatakarzinom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



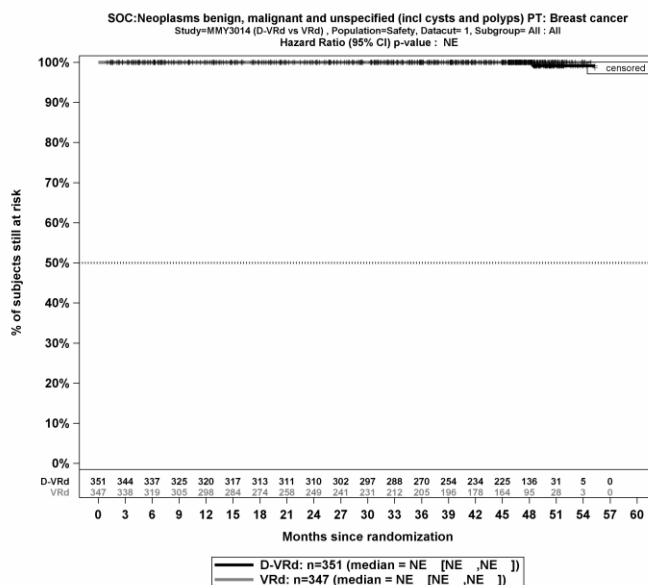
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Rektales Adenokarzinom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



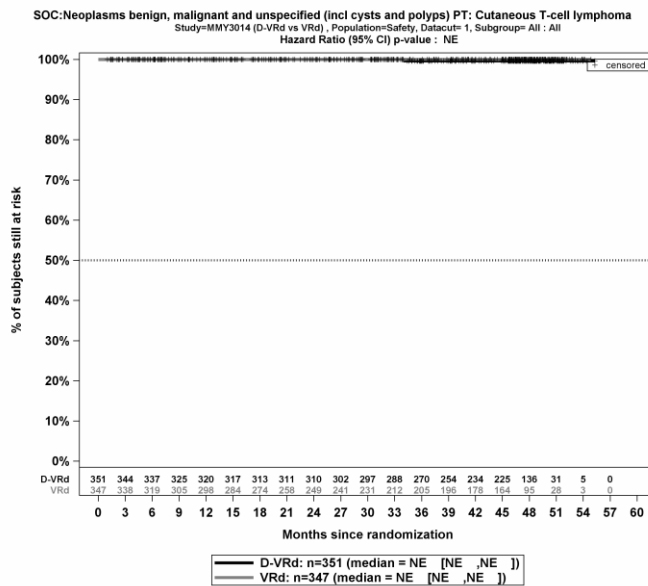
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Akute lymphatische Leukämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



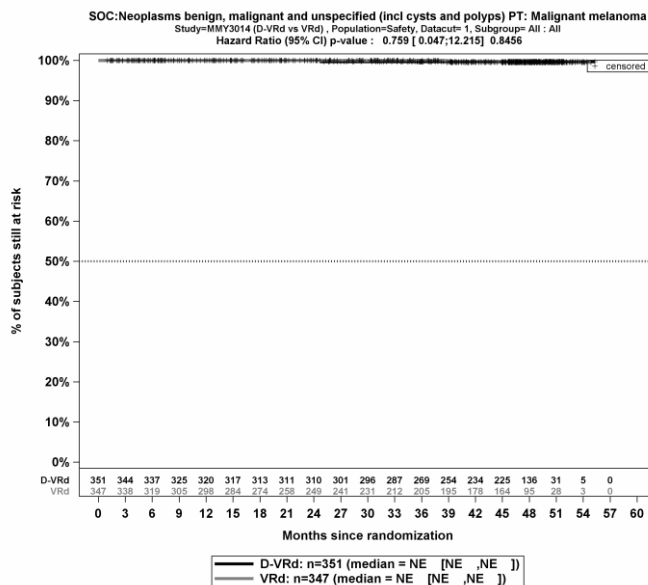
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



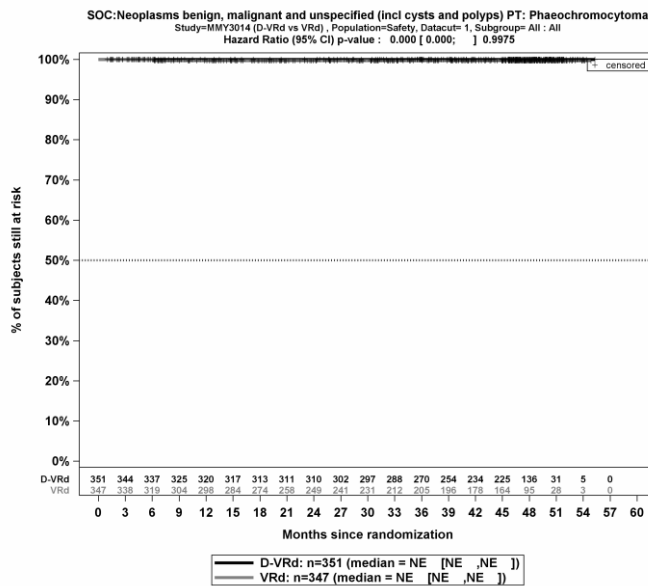
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Brustkrebs, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



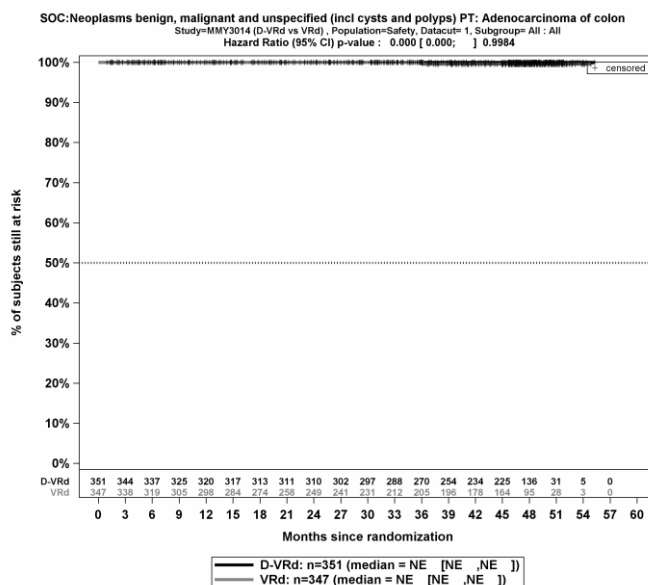
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Kutanes T-Zell-Lymphom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



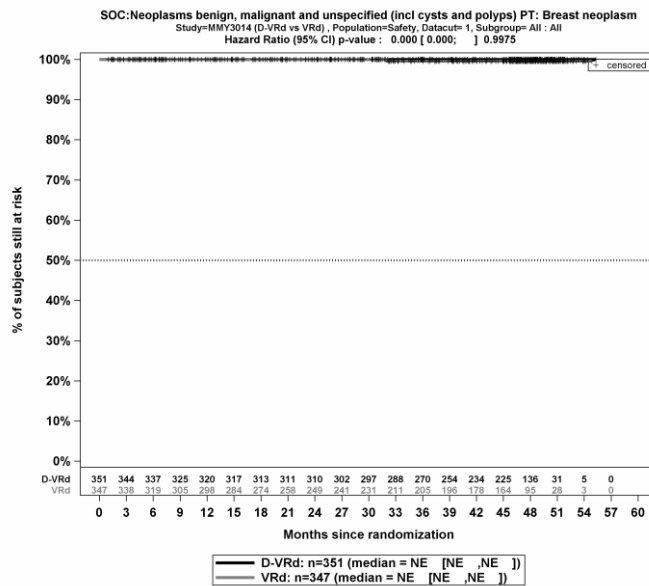
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Bösartiges Melanom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



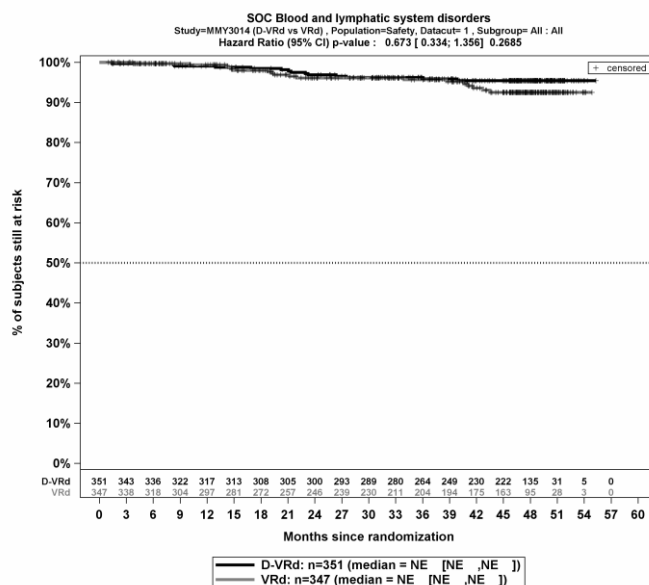
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Phäochromozyten, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



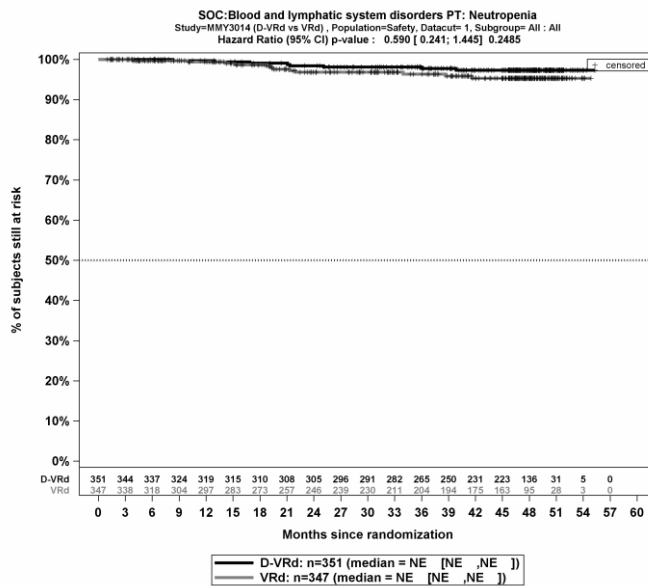
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Adenokarzinom des Kolons, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



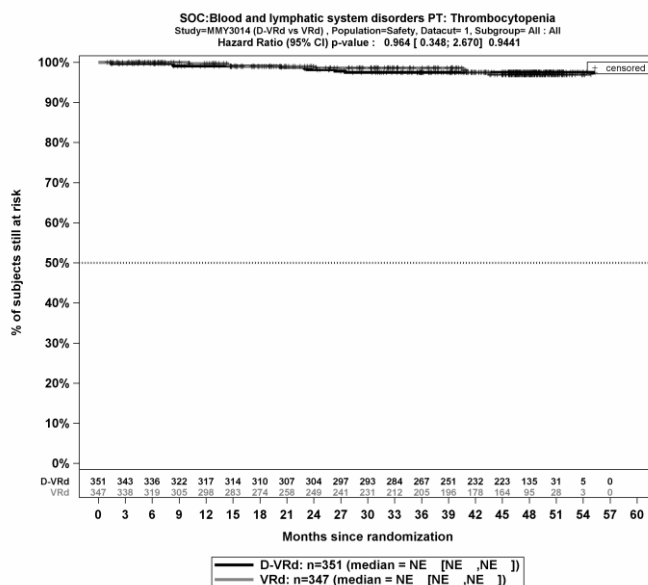
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neubildung der Brustdrüse, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



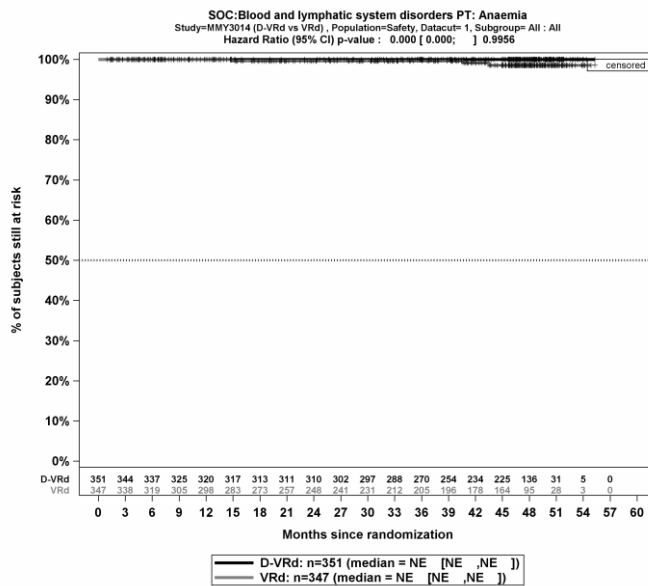
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



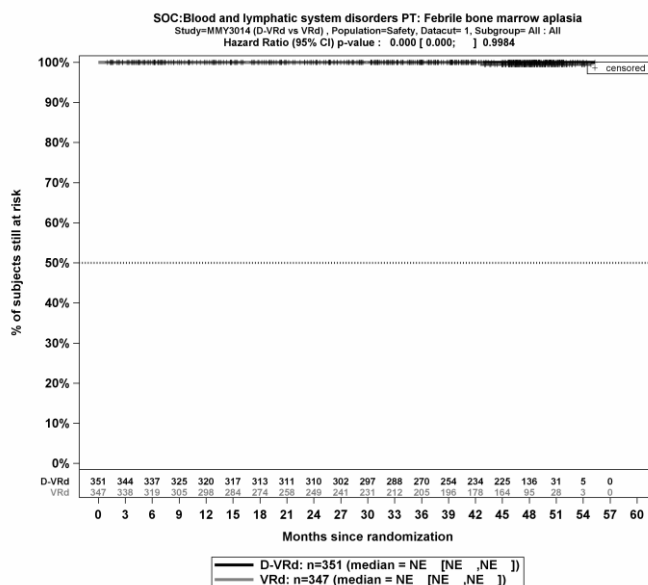
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



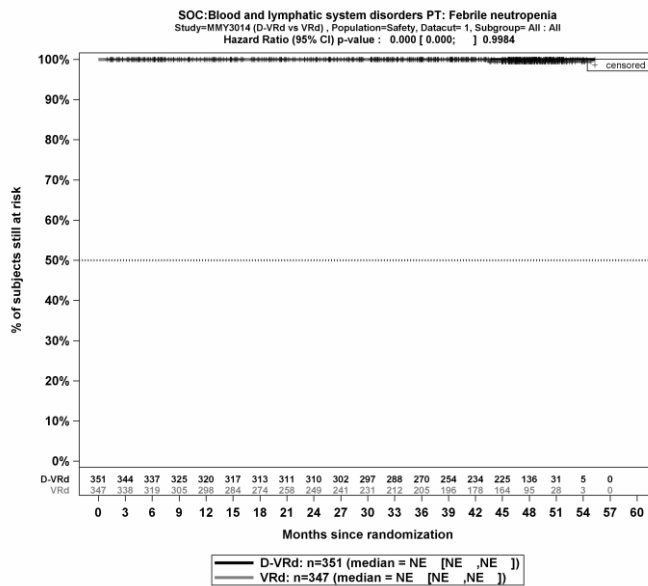
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Thrombozytopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



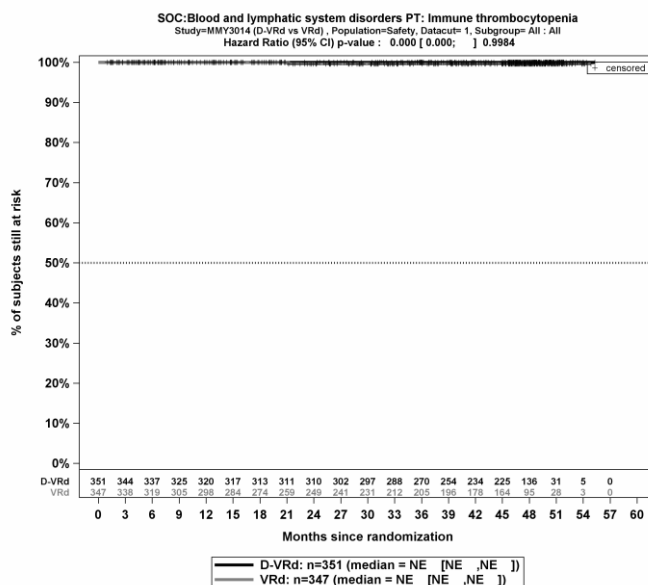
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Anämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



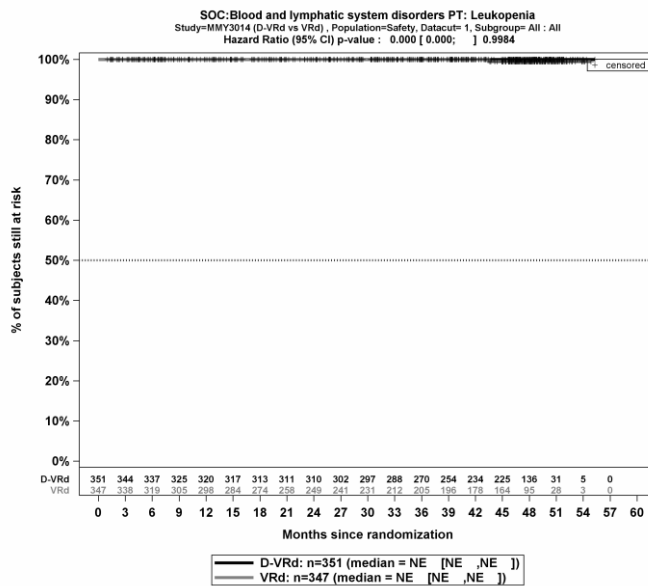
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Febrile Knochenmarksaplasie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



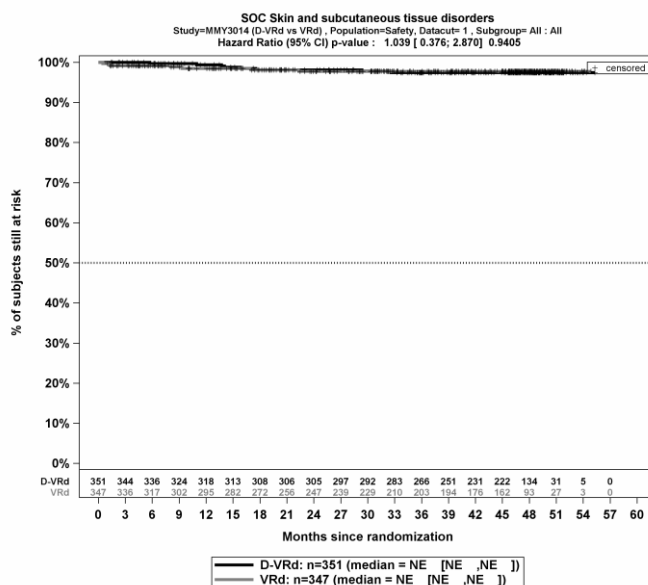
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



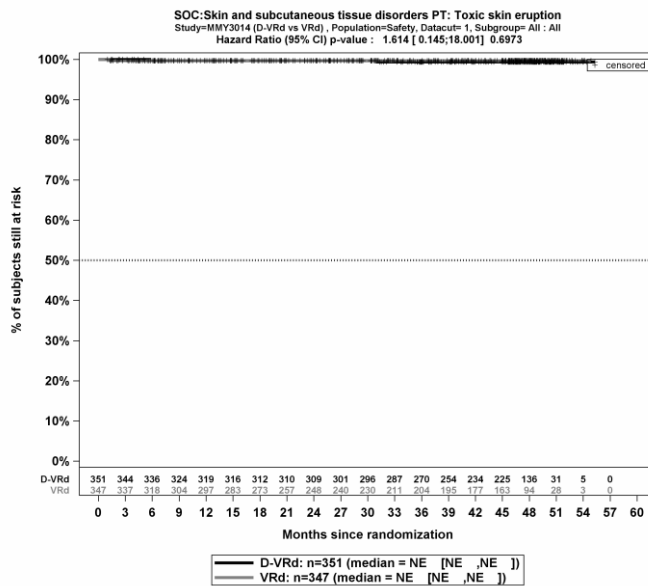
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Immunthrombozytopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



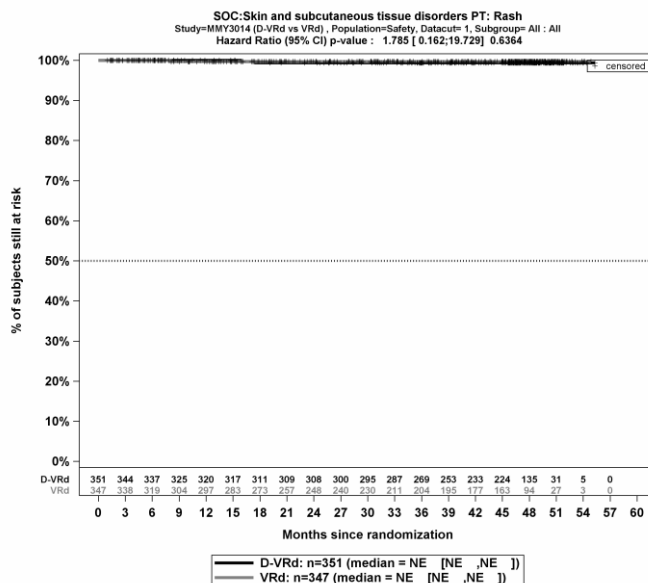
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Leukopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



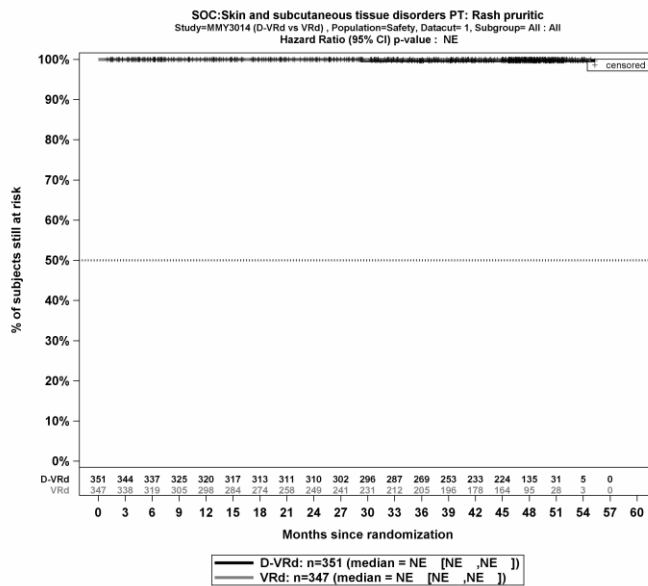
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



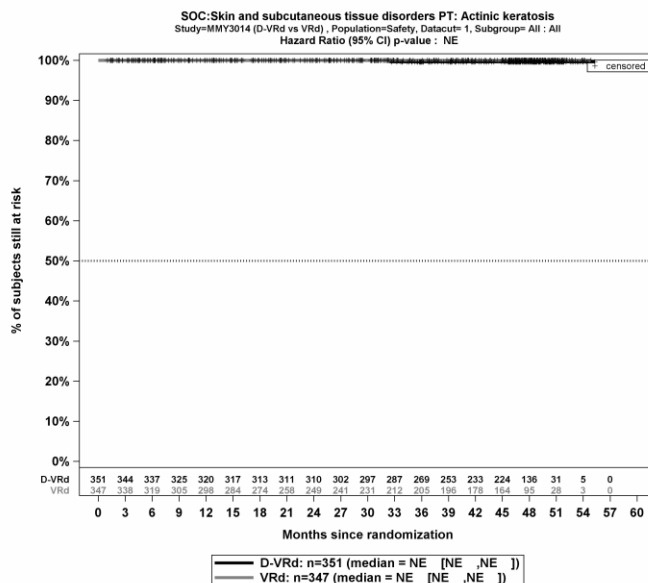
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Toxischer Hautausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



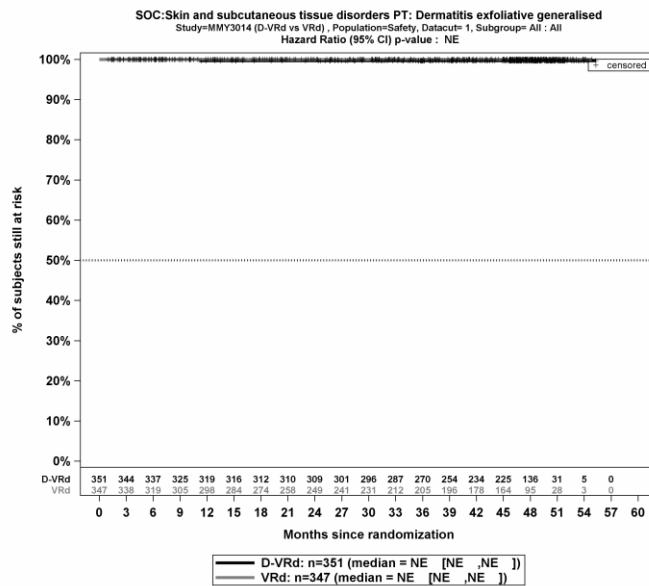
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



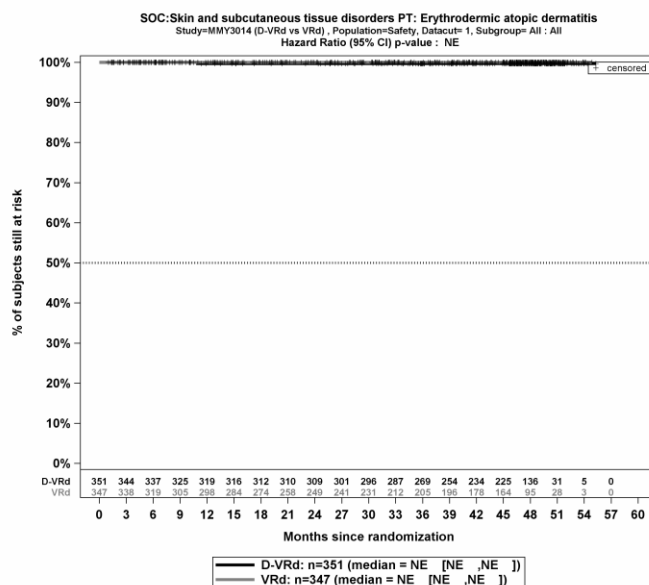
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ausschlag mit Juckreiz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



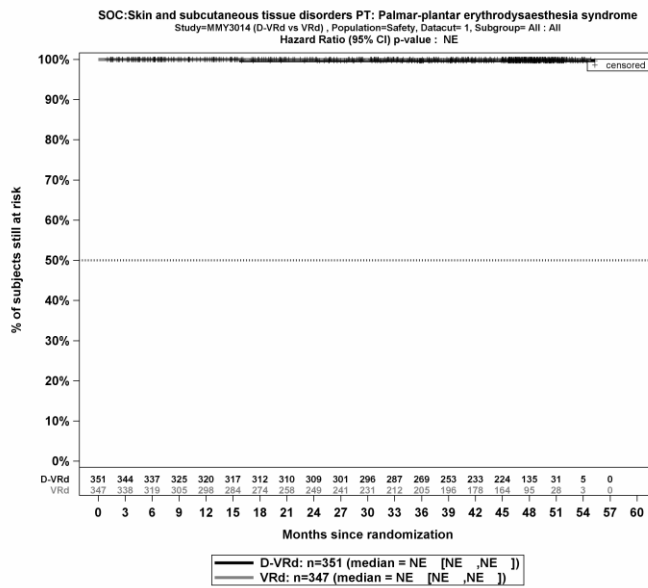
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Keratosis actinica, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



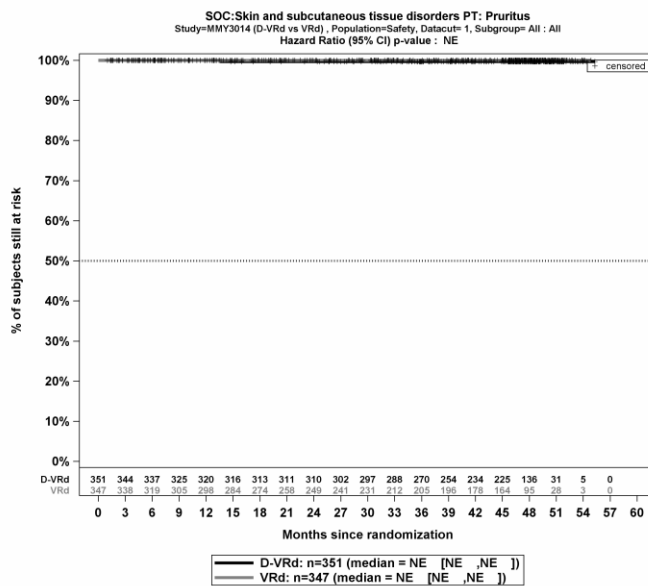
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Dermatitis exfoliativa generalisiert, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



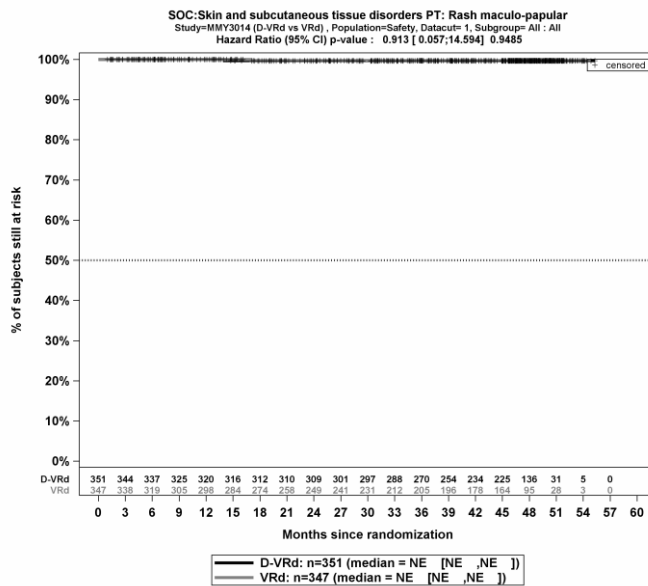
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Atopische Dermatitis mit geröteter Haut, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



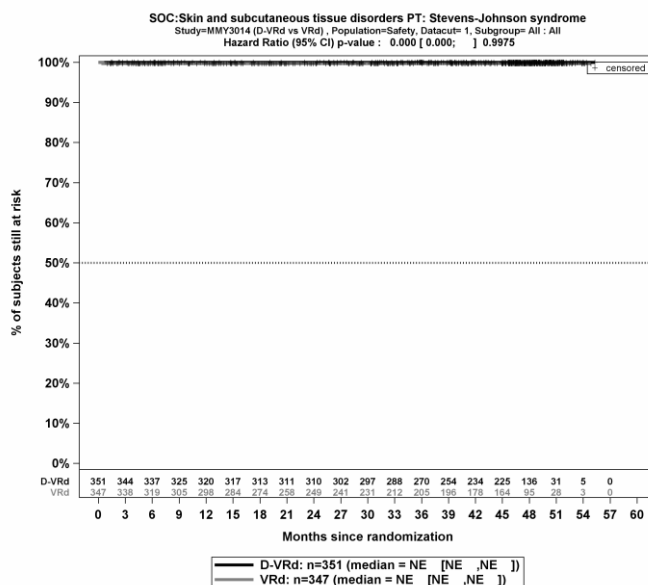
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



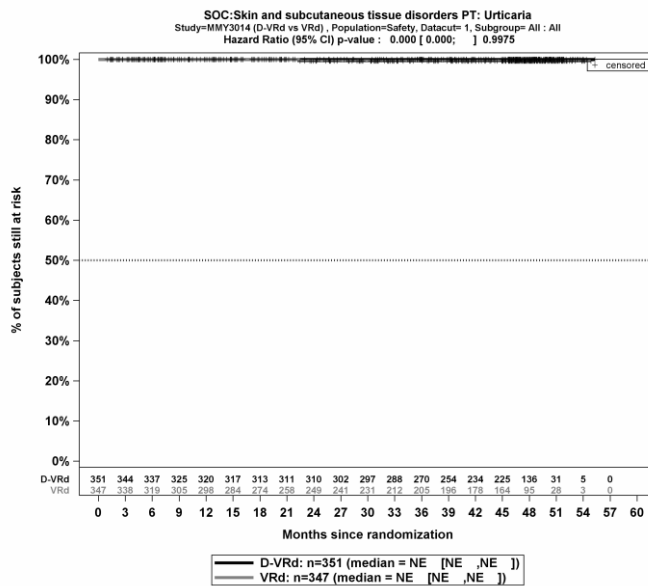
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pruritus, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



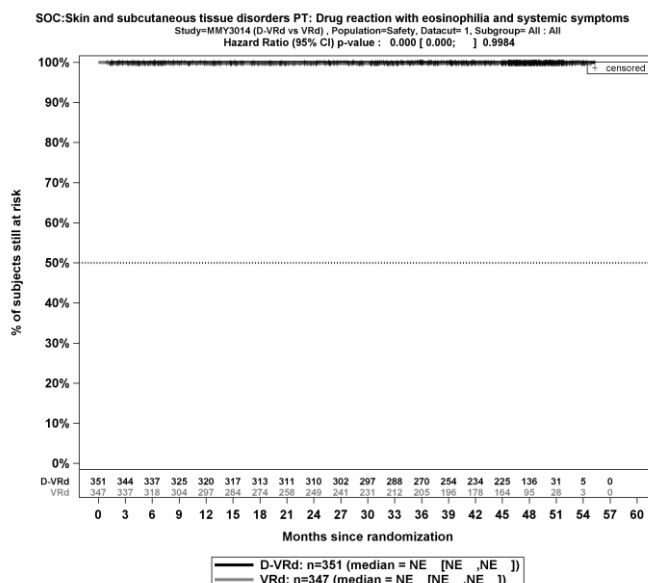
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ausschlag makulo-papulös, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



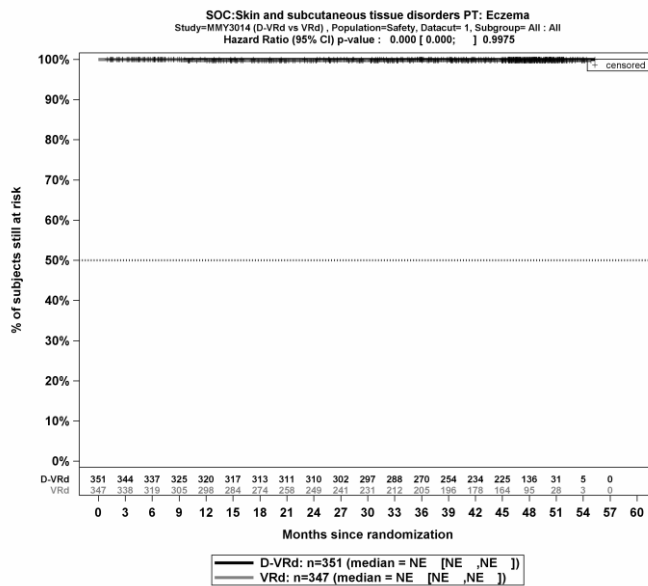
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Stevens-Johnson-Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



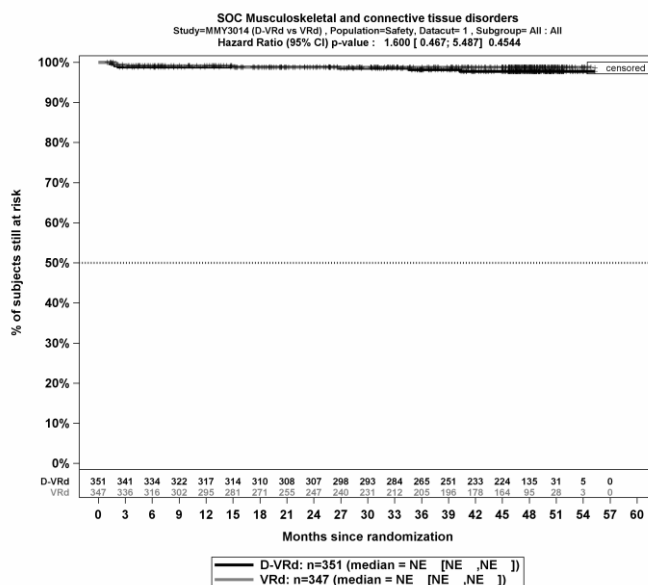
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Urtikaria, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



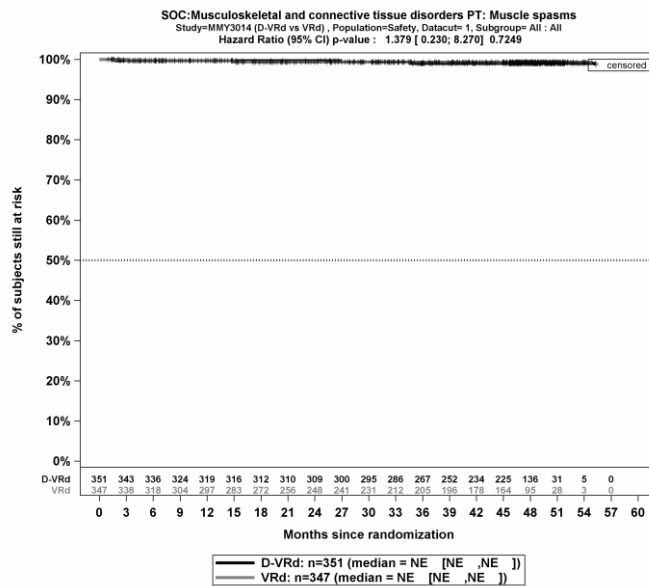
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



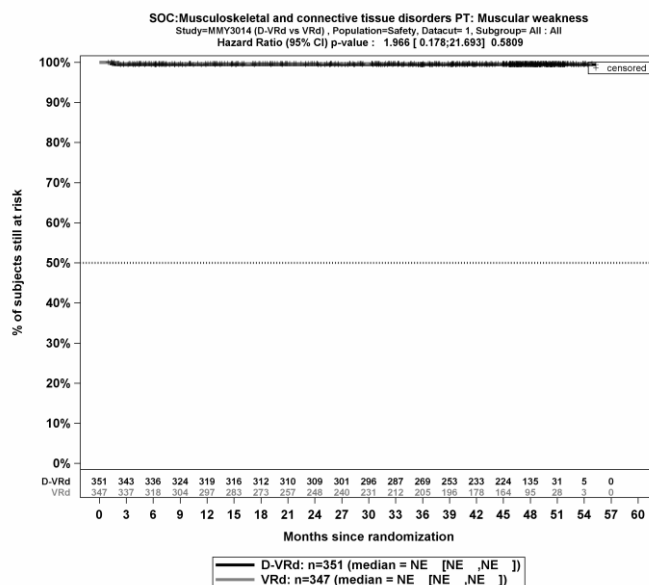
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ekzem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



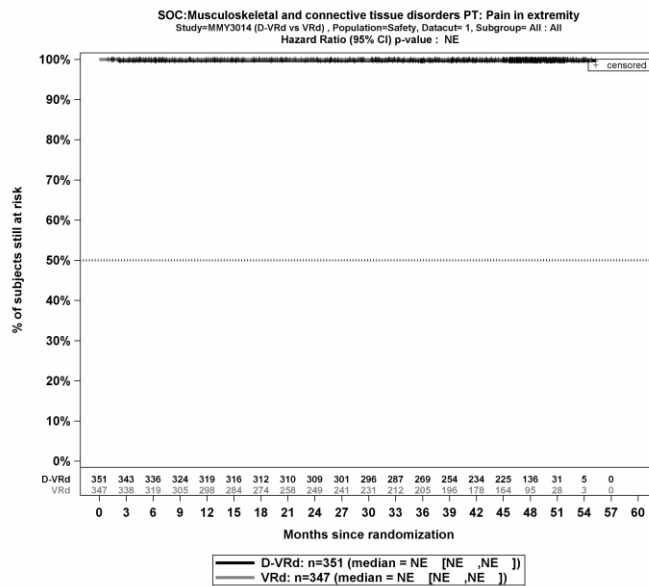
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



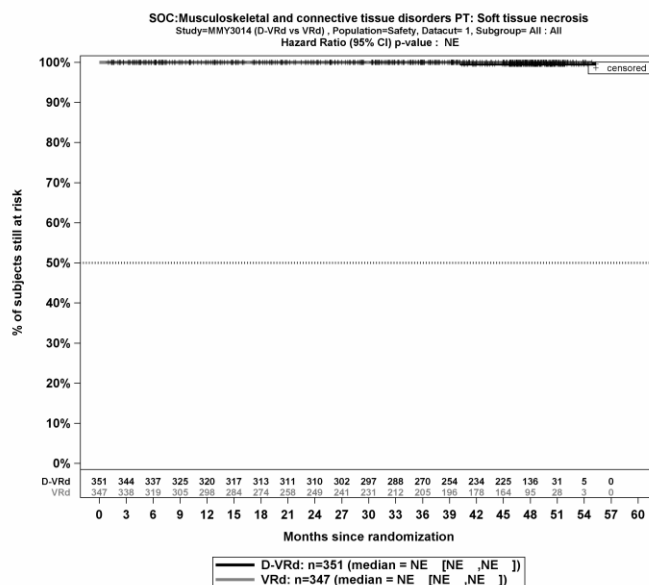
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Muskelspasmen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



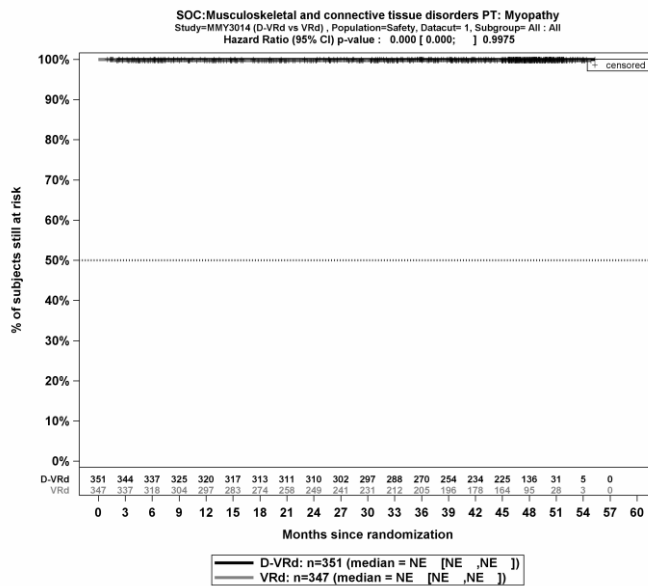
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Muskuläre Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



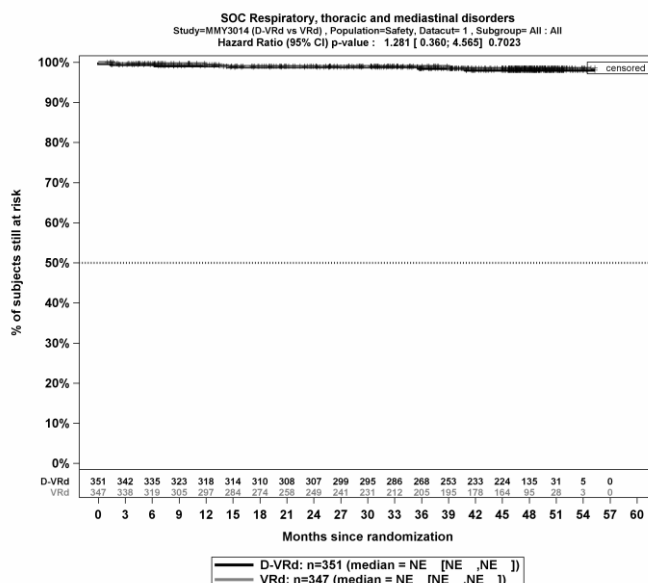
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schmerz in einer Extremität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



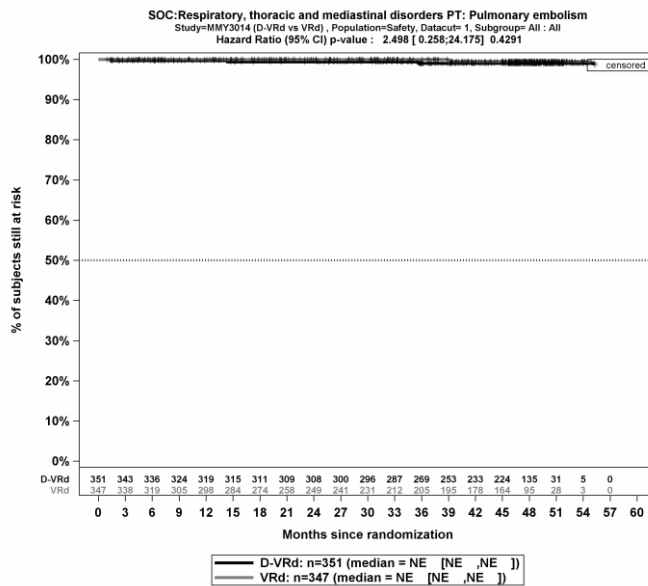
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Weichteilnekrose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



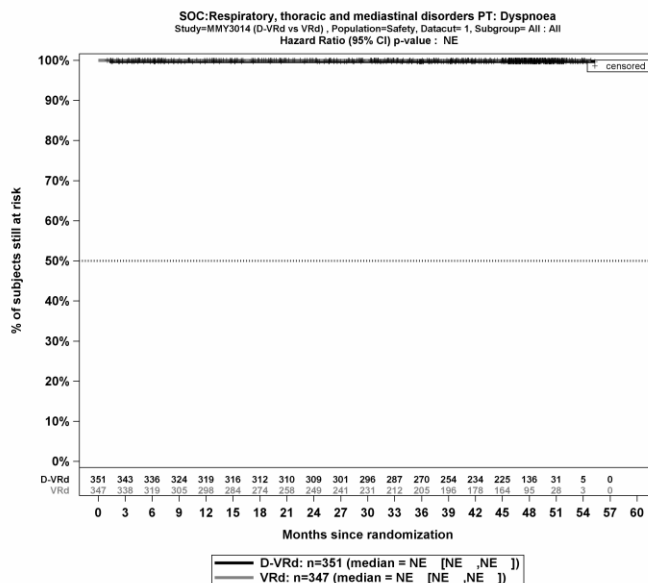
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Myopathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



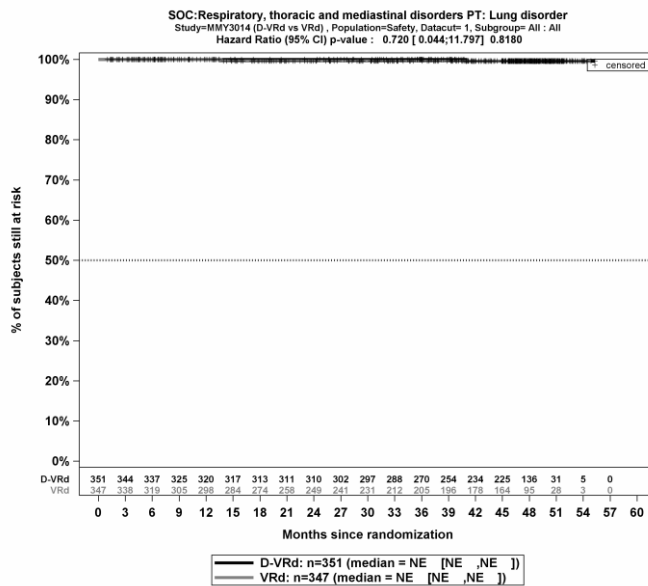
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



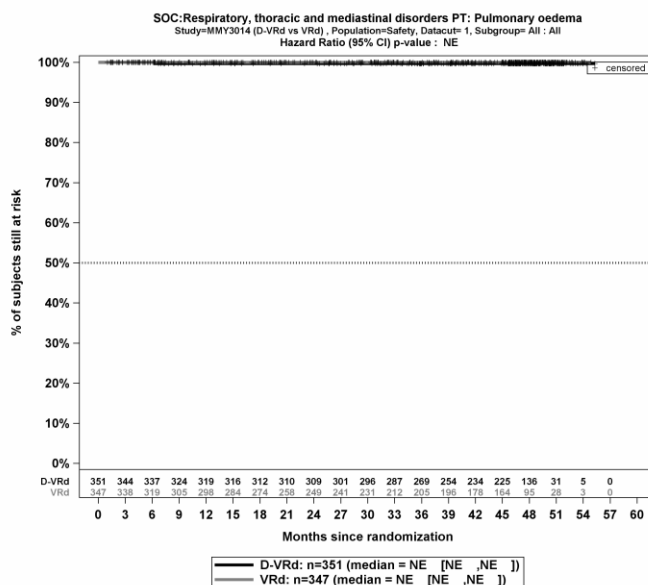
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lungenembolie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



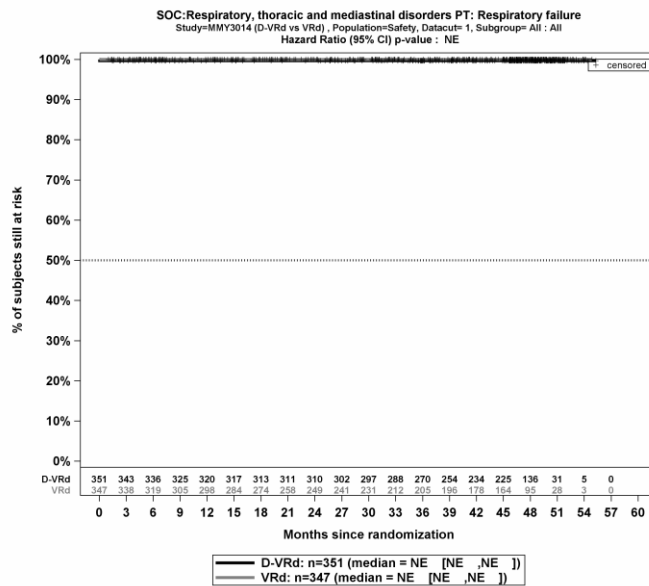
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Dyspnoe, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



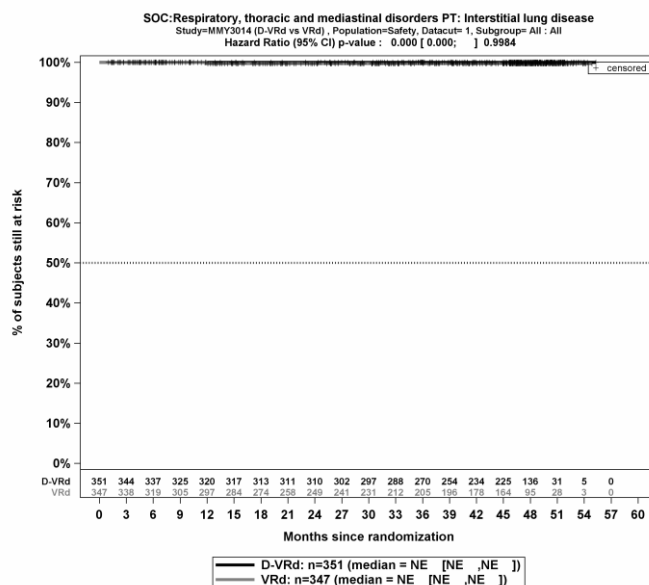
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lungenerkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



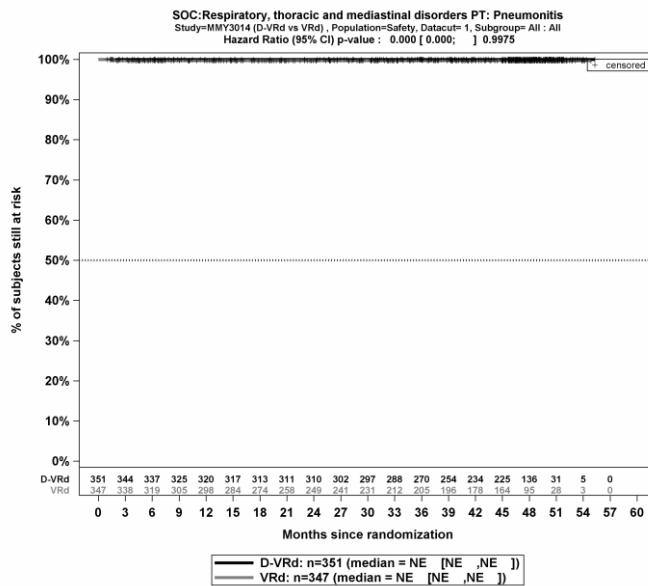
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lungenödem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



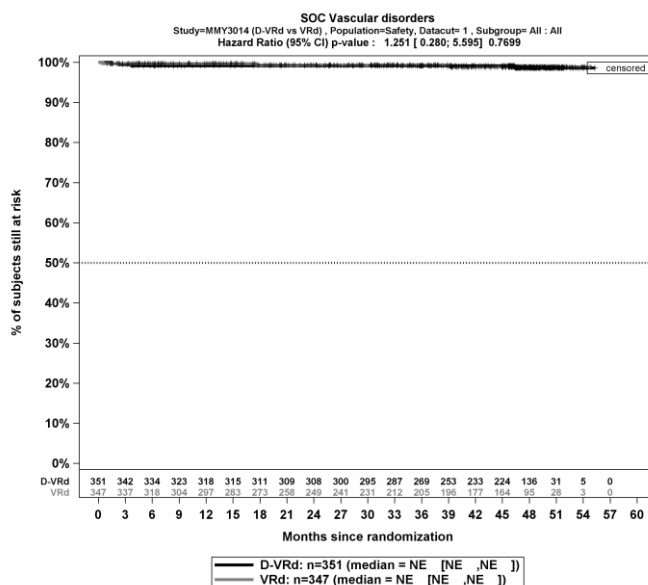
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Respiratorische Insuffizienz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



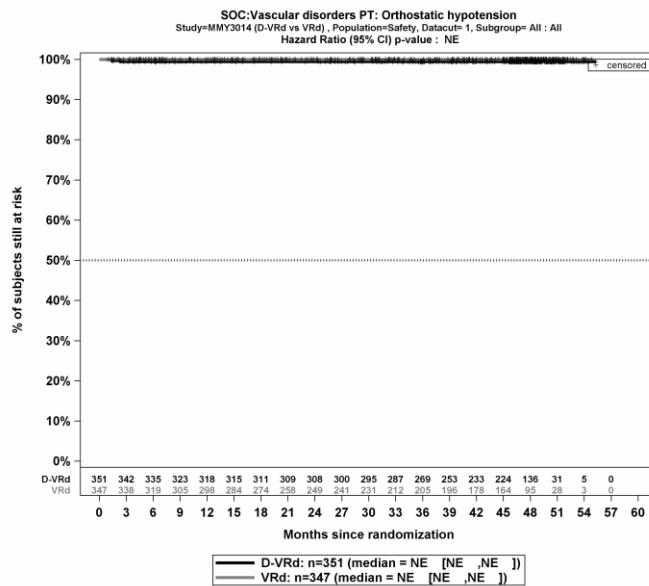
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Interstitielle Lungenerkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



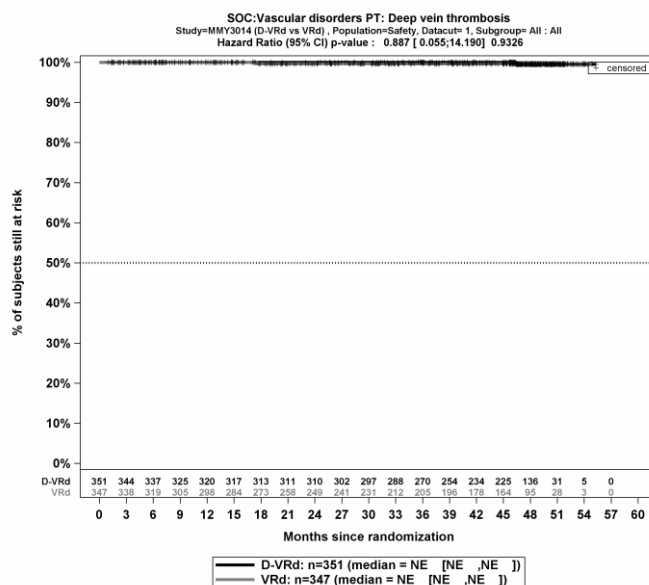
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pneumonitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



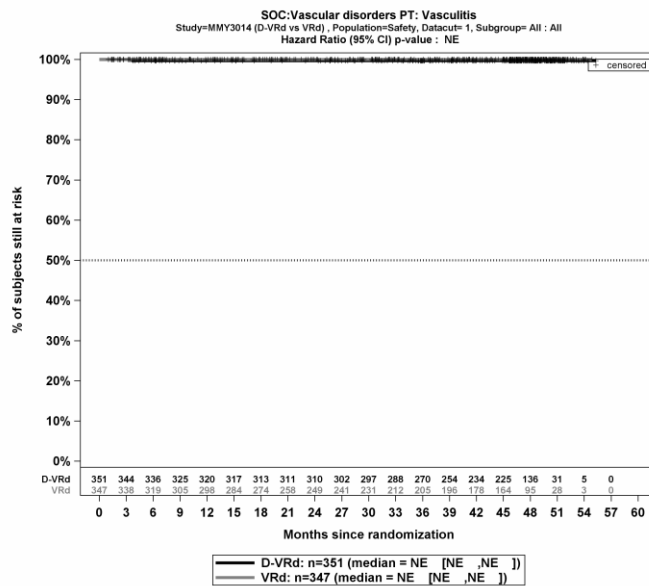
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



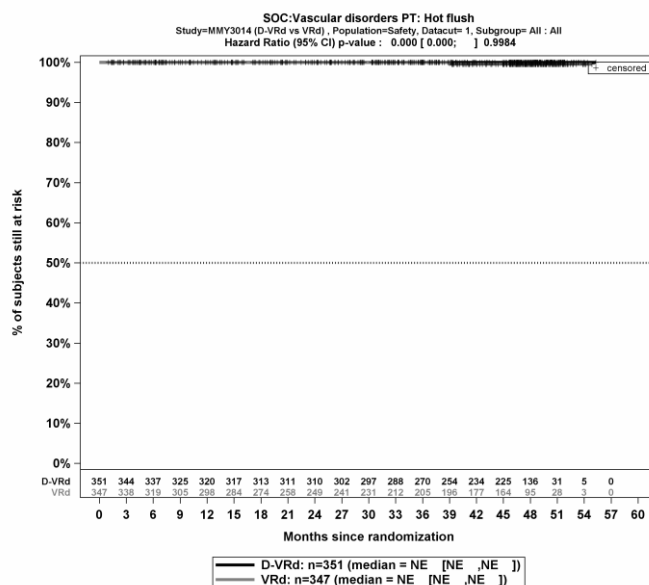
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Orthostasesyndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



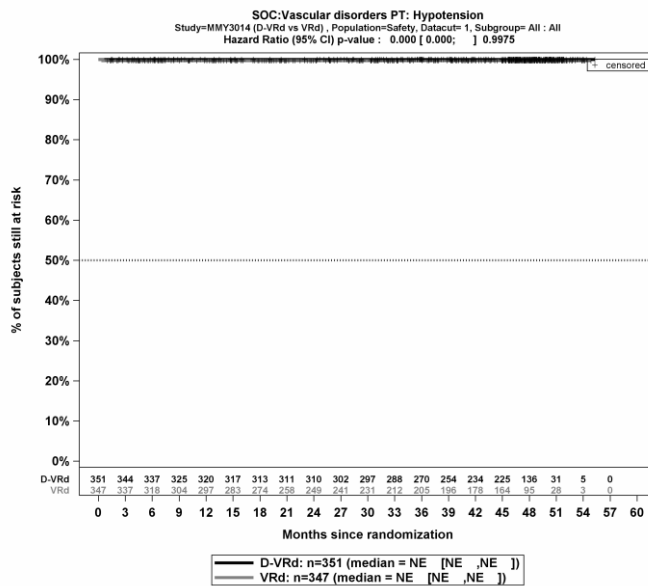
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Tiefe Beinvenenthrombose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



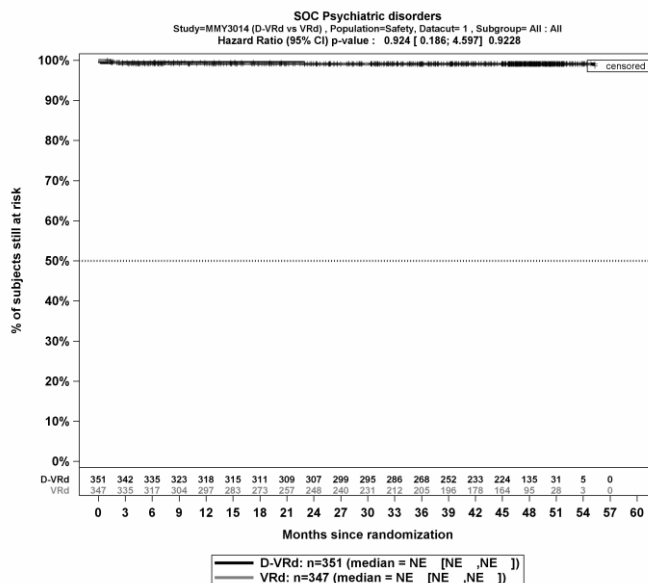
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Vaskulitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



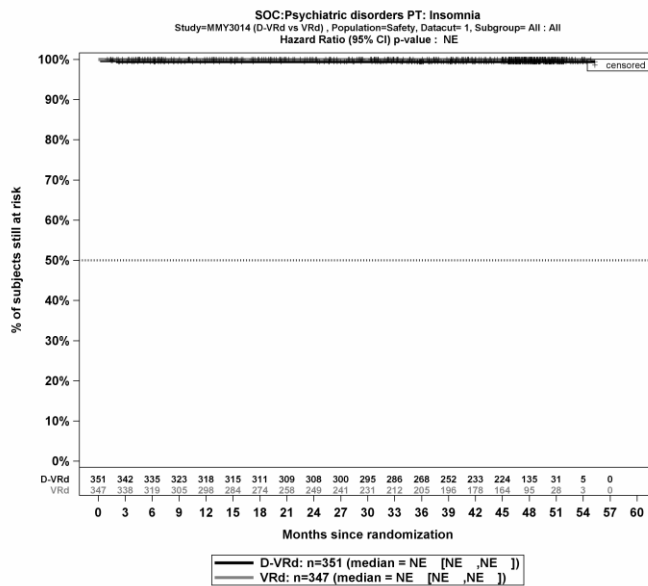
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hitzewallung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



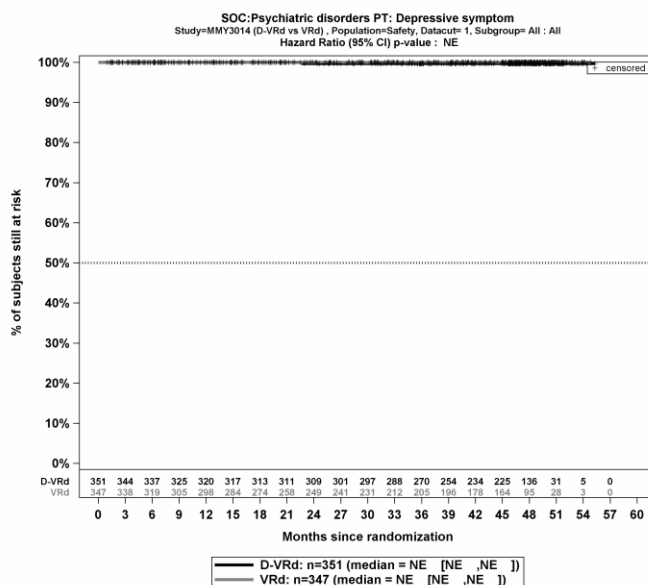
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hypotonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



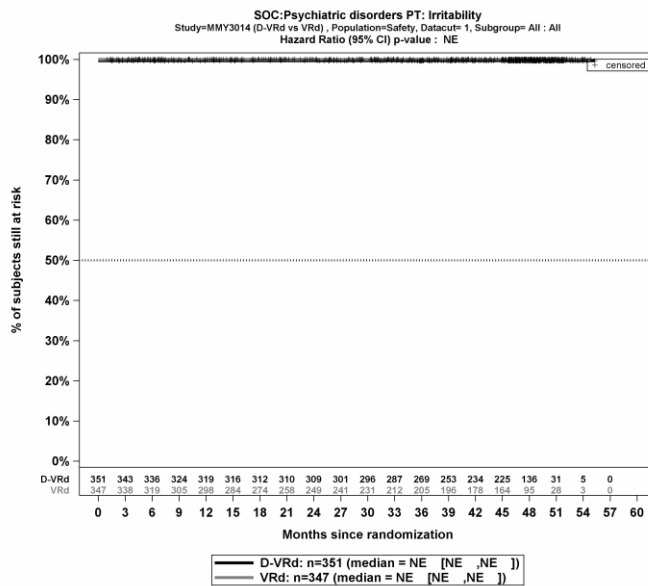
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Psychiatrische Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



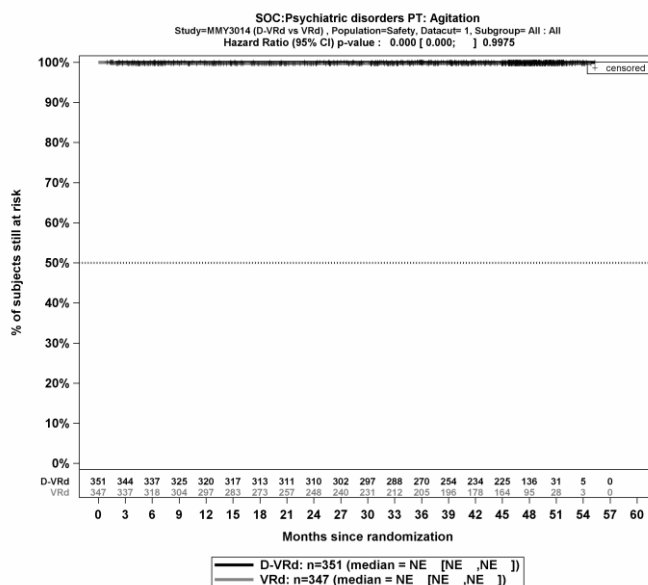
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schlaflosigkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



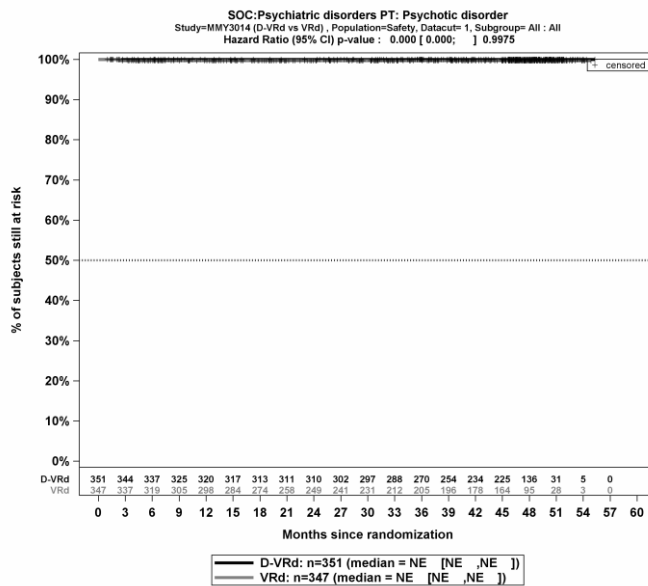
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Depressivsymptom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



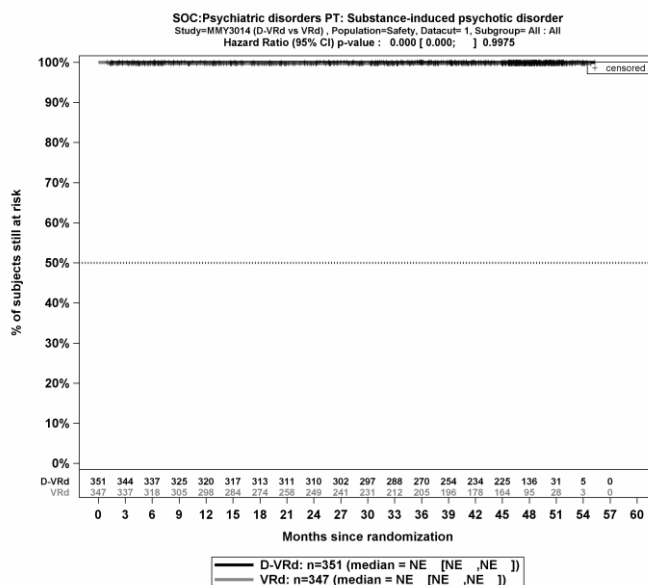
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Reizbarkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



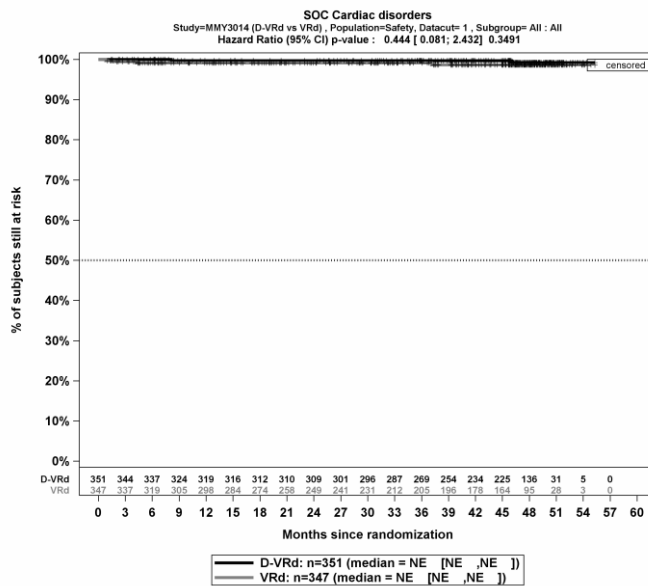
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Agitiertheit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



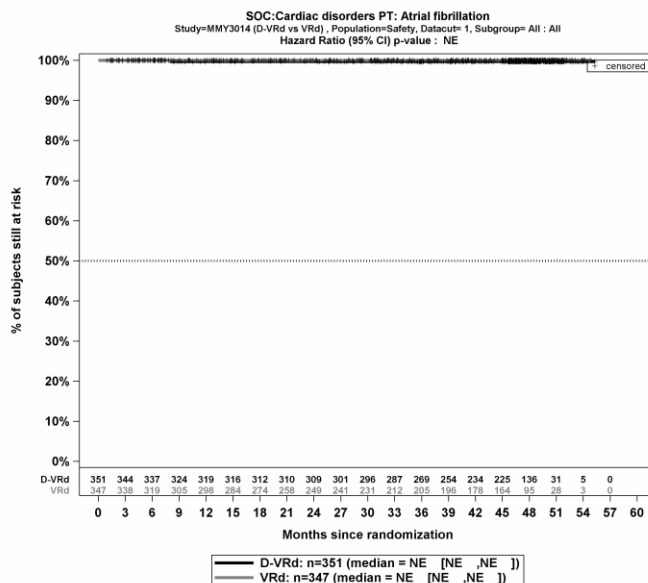
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Psychose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



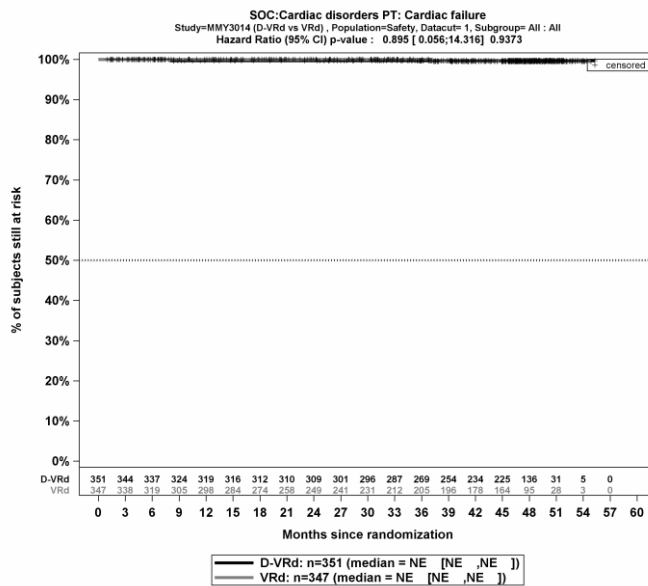
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Substanzbedingte psychotische Störung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



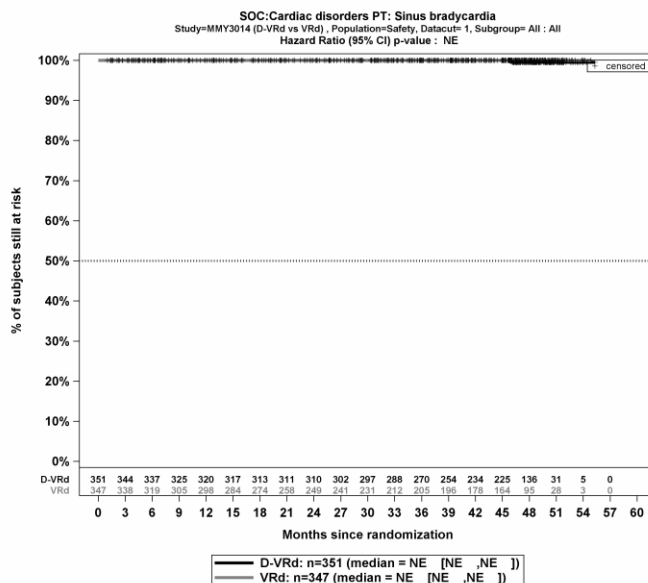
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



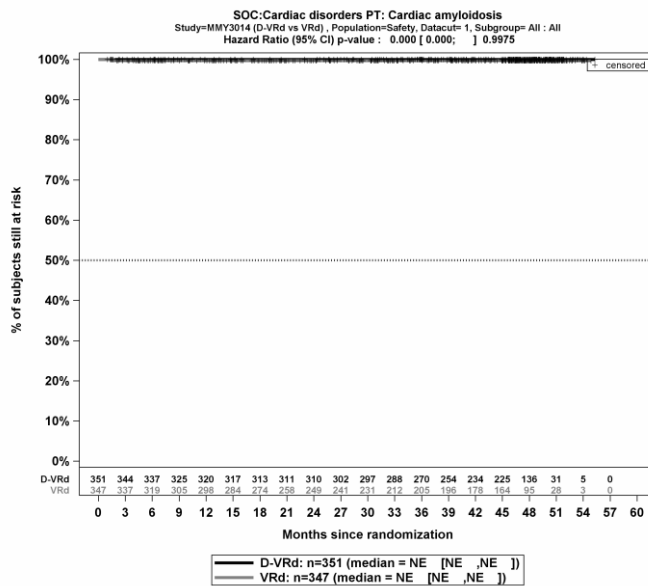
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Vorhofflimmern, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



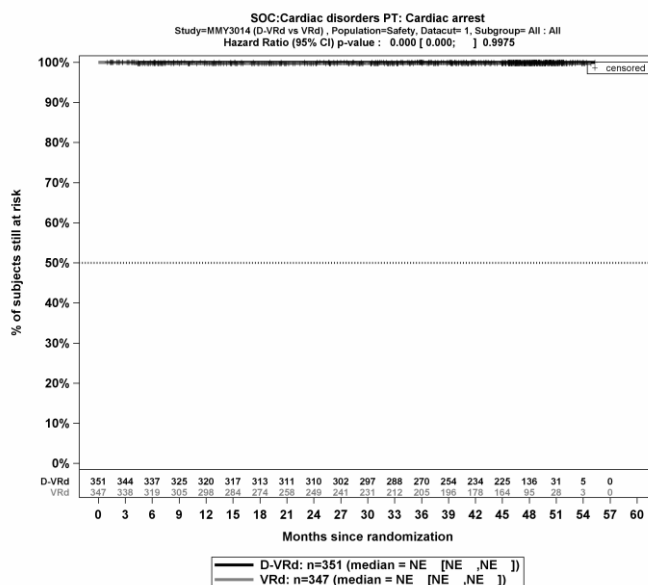
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Herzinsuffizienz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



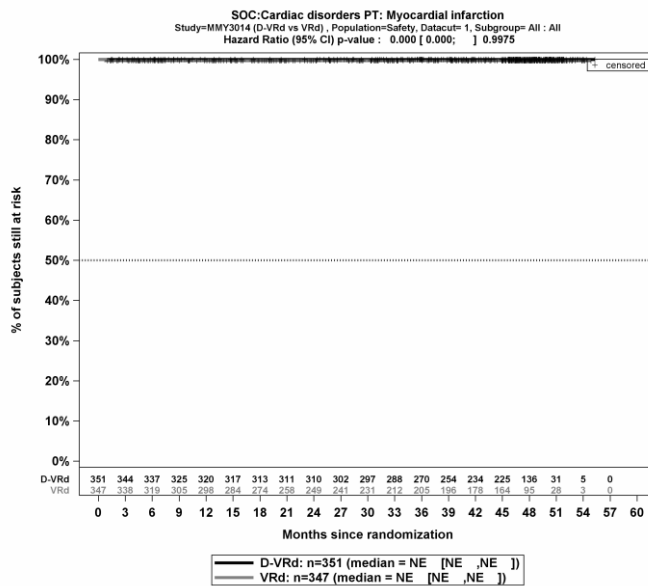
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Sinusbradykardie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



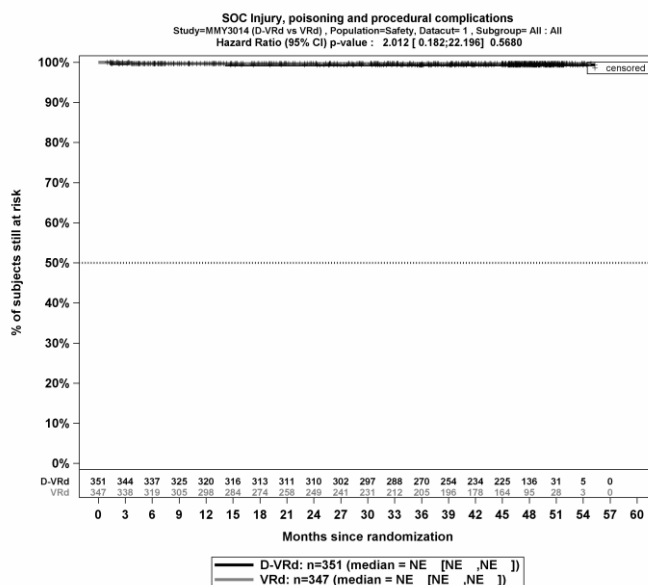
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Amyloidose des Herzens, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



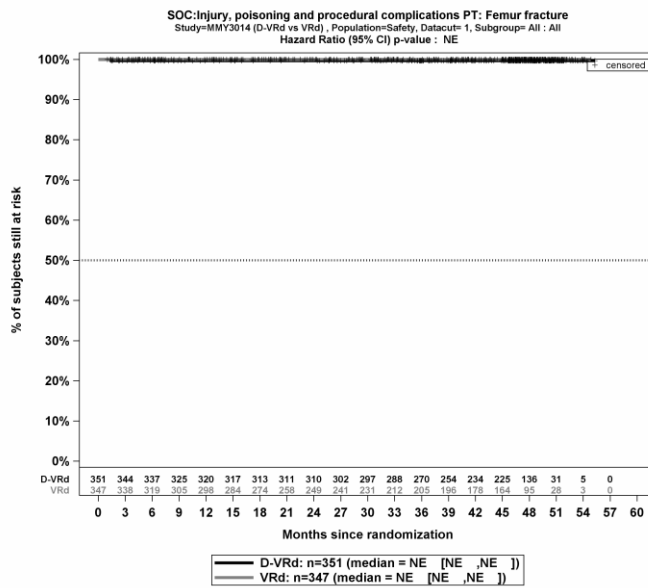
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Herzstillstand, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



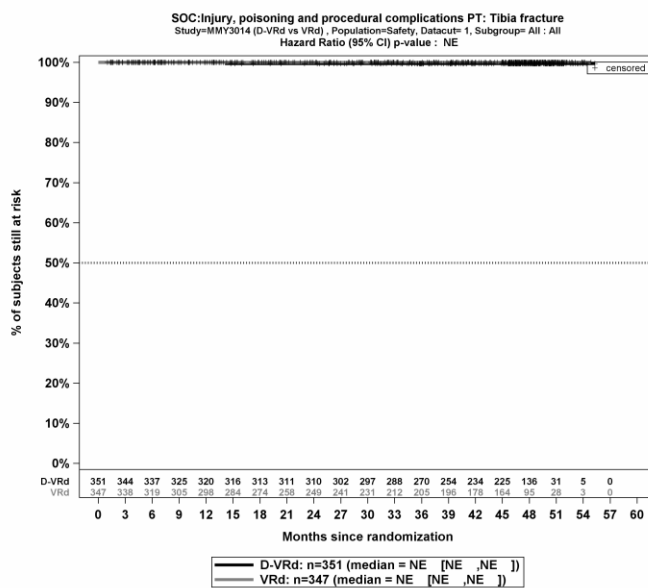
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Myokardinfarkt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



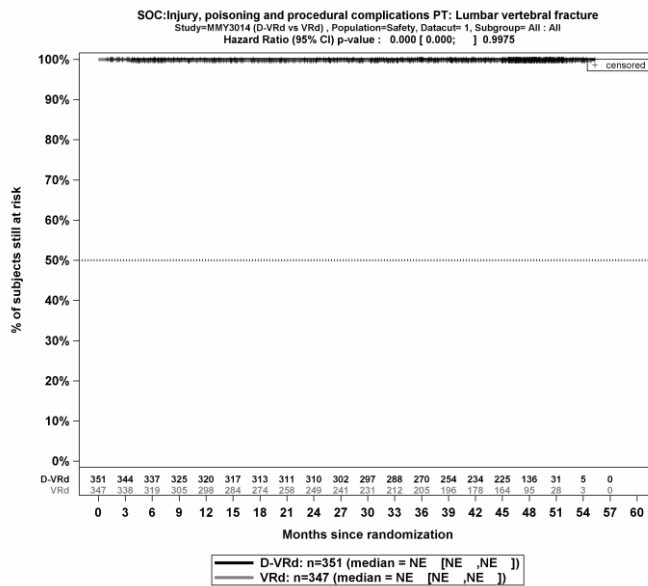
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



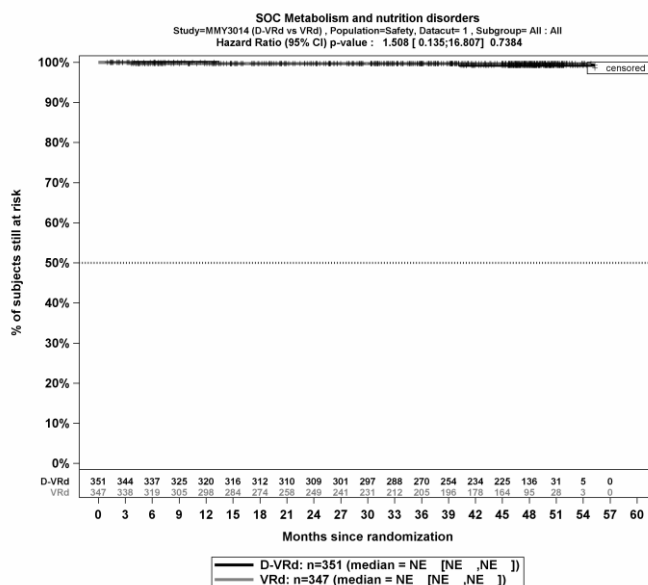
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Oberschenkelfraktur, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



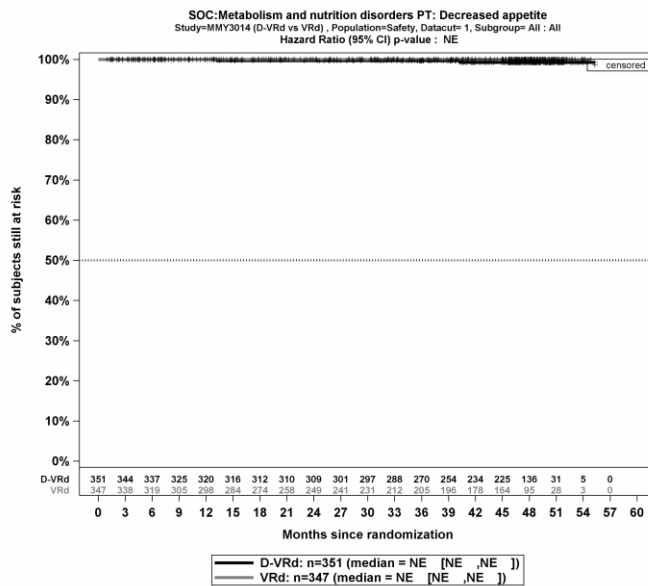
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Tibiafraktur, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



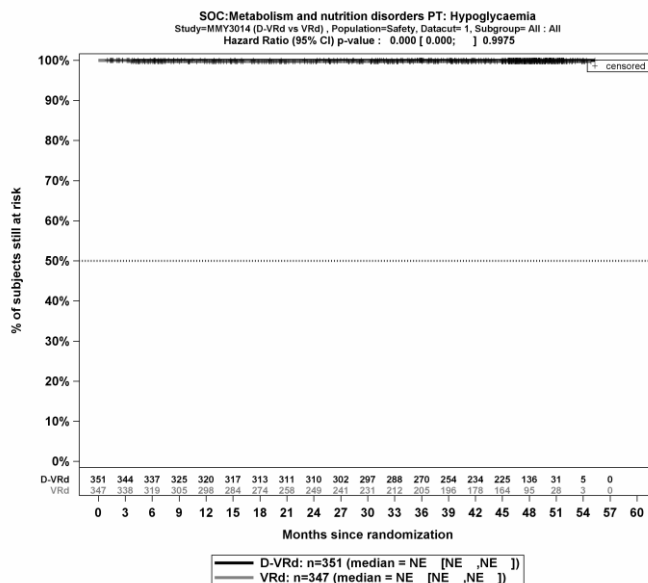
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Fraktur eines Lendenwirbels, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



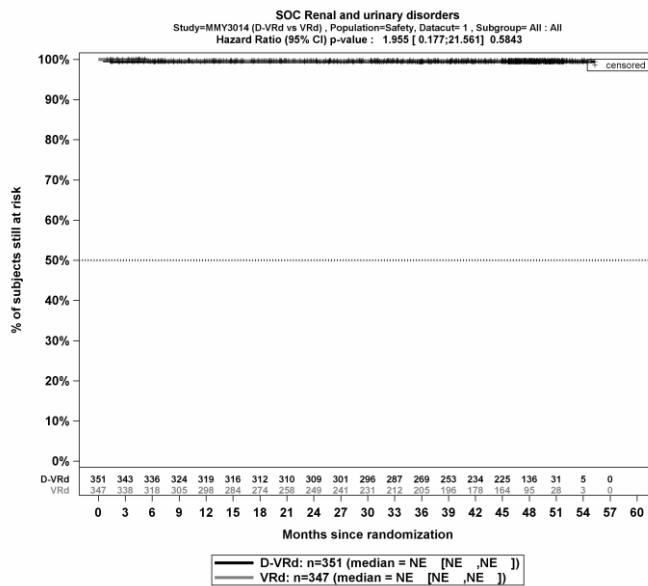
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



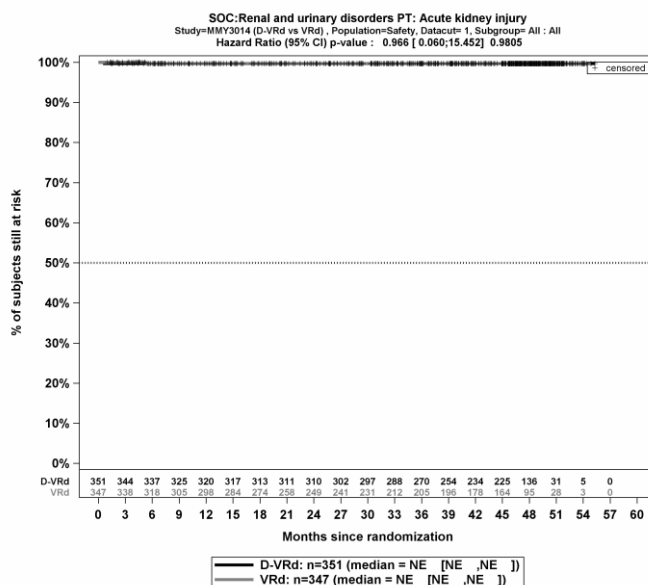
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Appetit vermindert, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



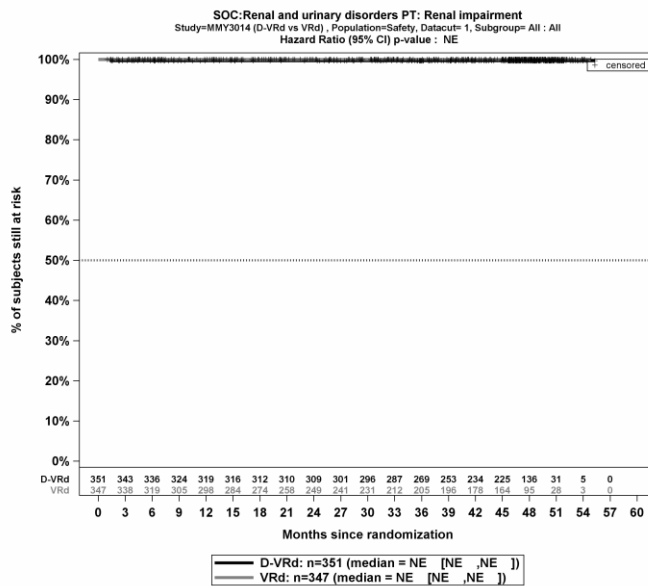
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hypoglykämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



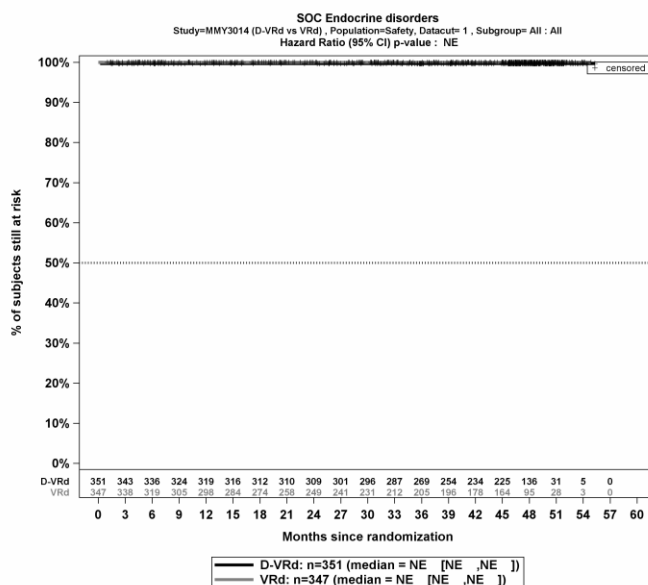
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



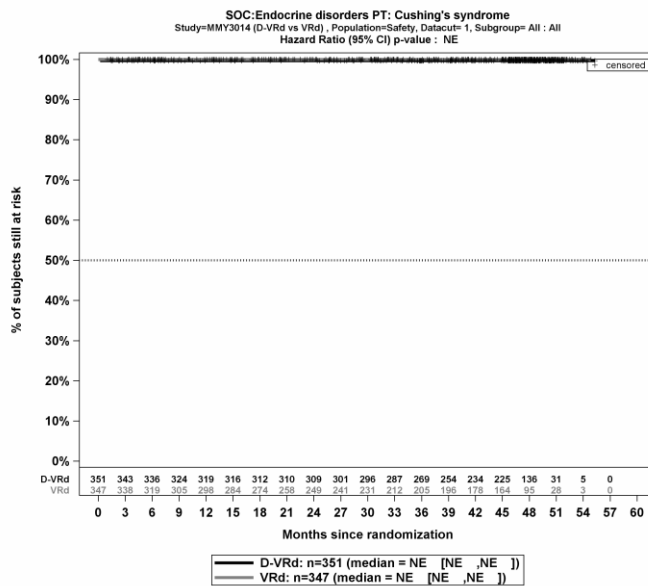
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Akute Nierenschädigung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



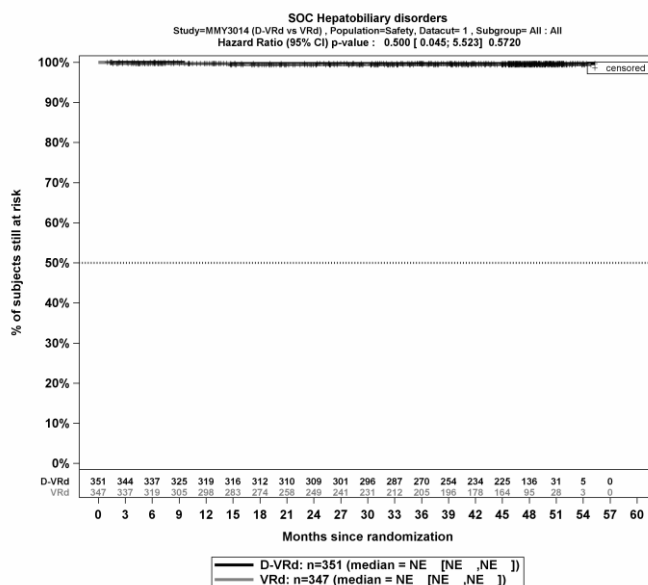
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



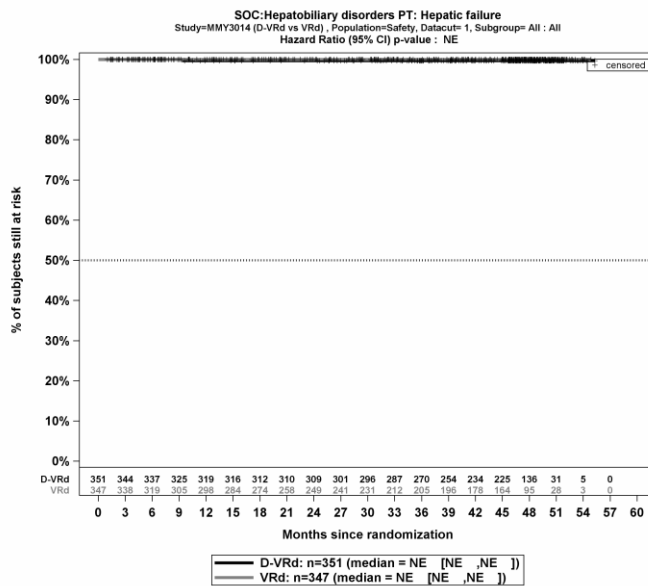
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Endokrine Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



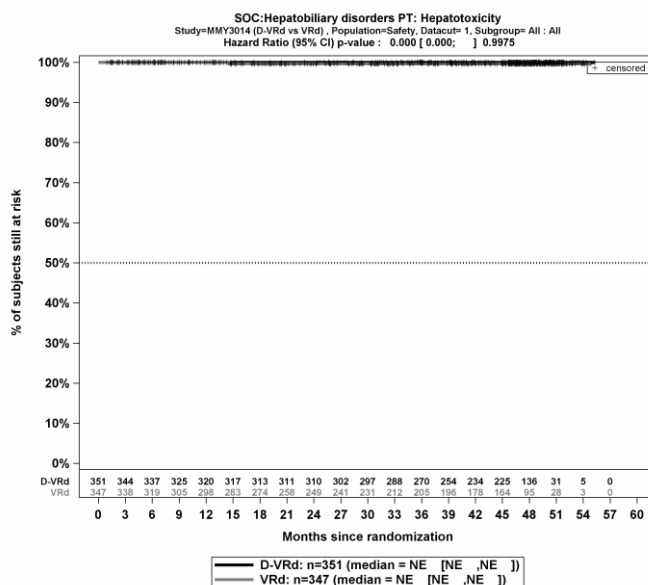
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Cushing Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



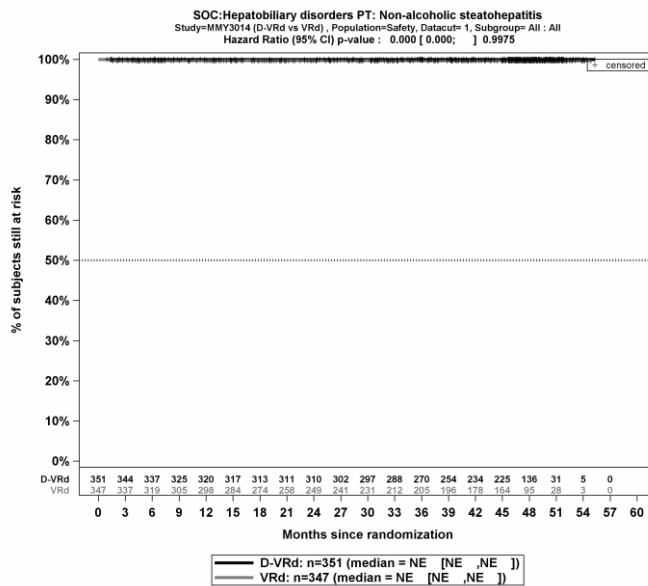
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



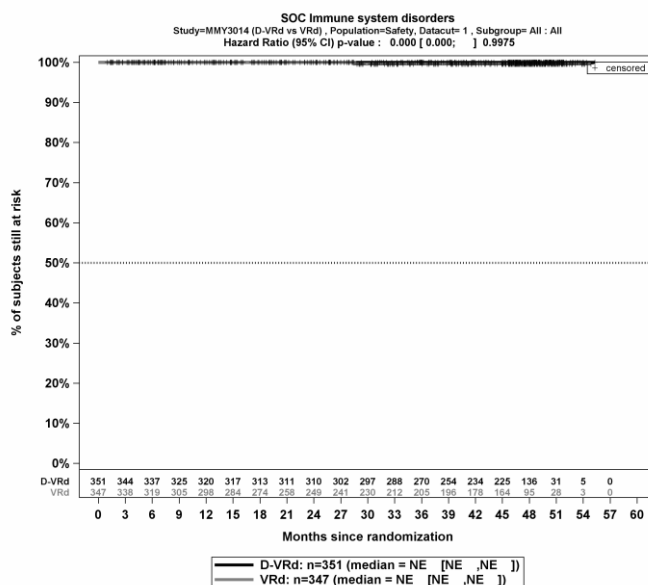
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Leberversagen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



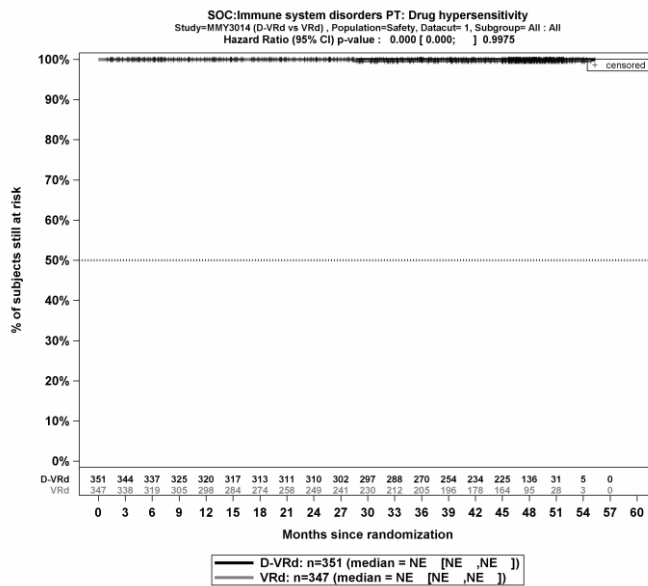
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lebertoxizität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



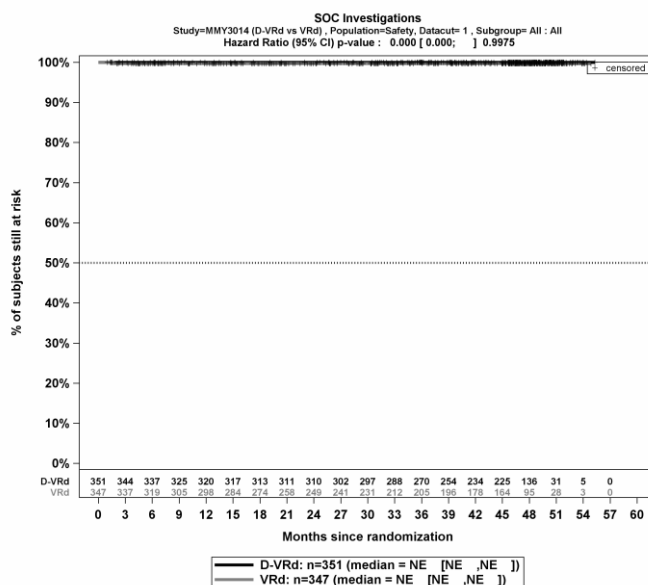
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Nicht-alkoholische Steatohepatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



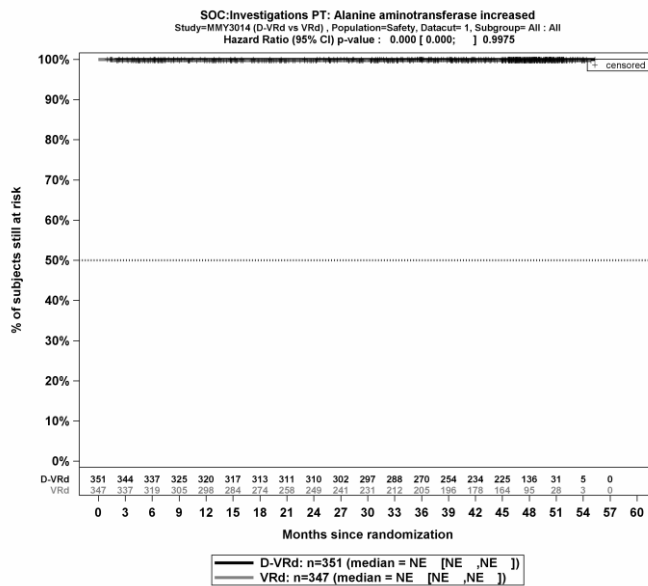
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Immunsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Arzneimittelüberempfindlichkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

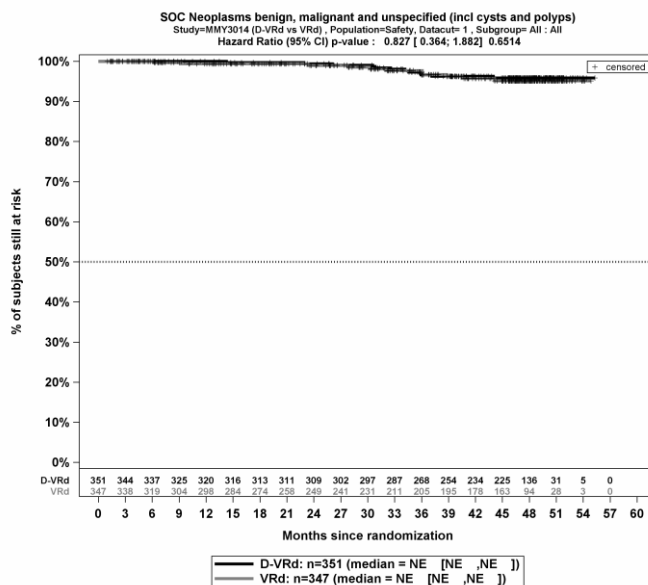


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

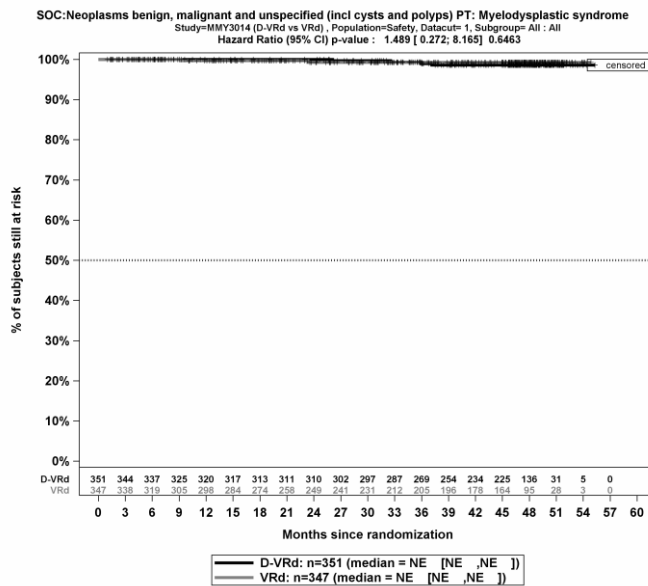


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

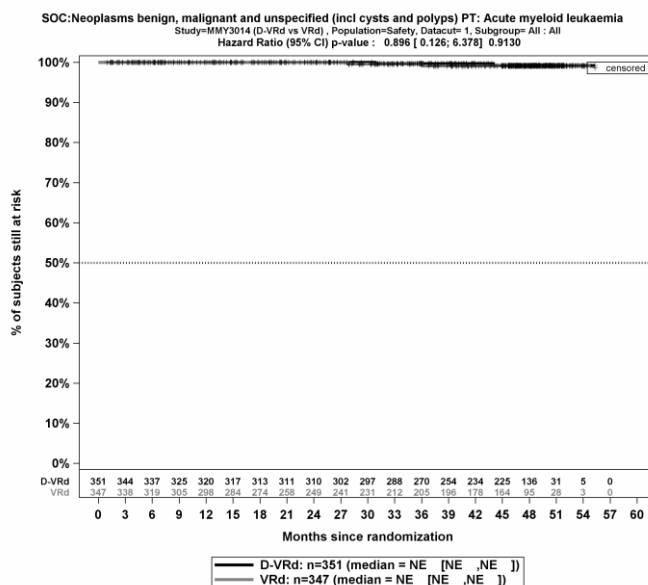
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)



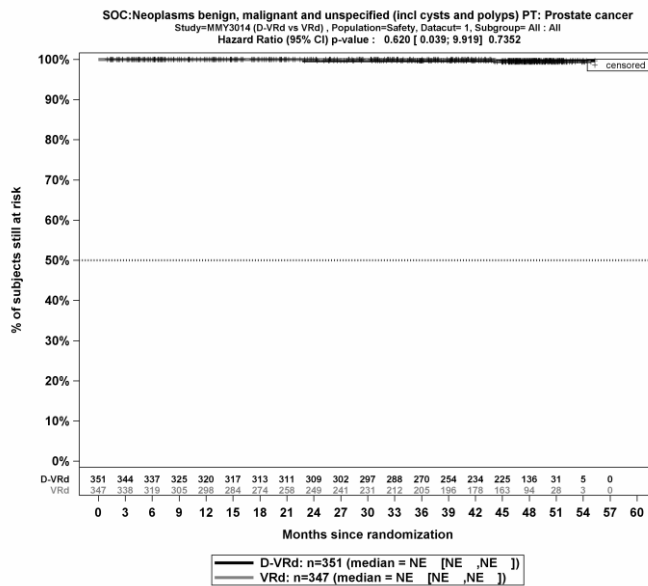
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



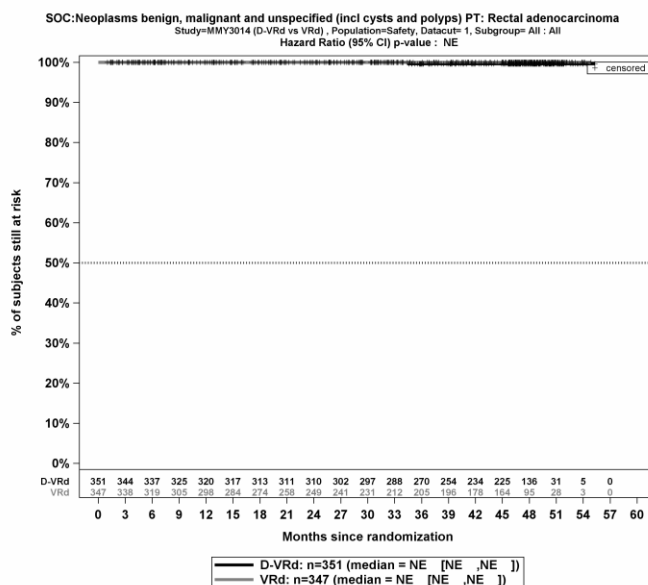
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Myelodysplastisches Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



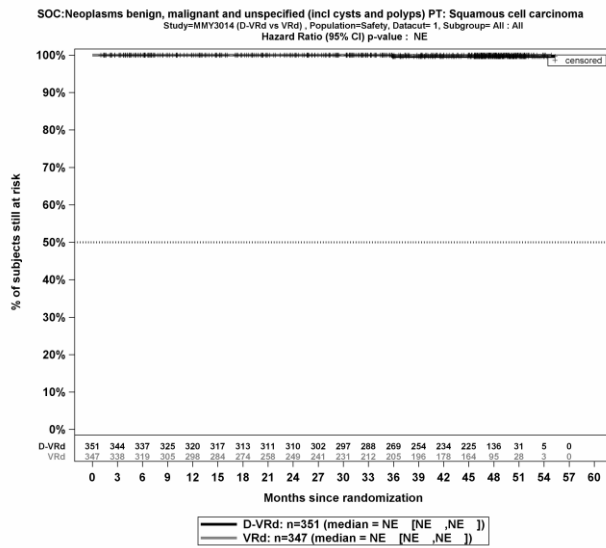
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Akute myeloische Leukämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



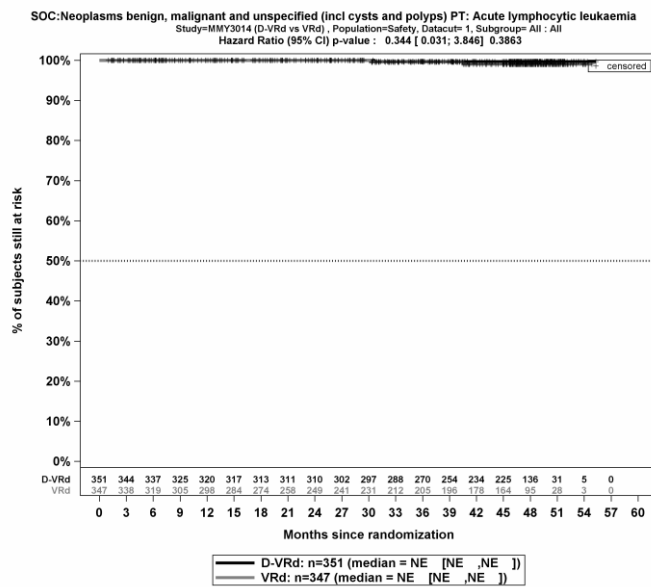
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Prostatakarzinom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



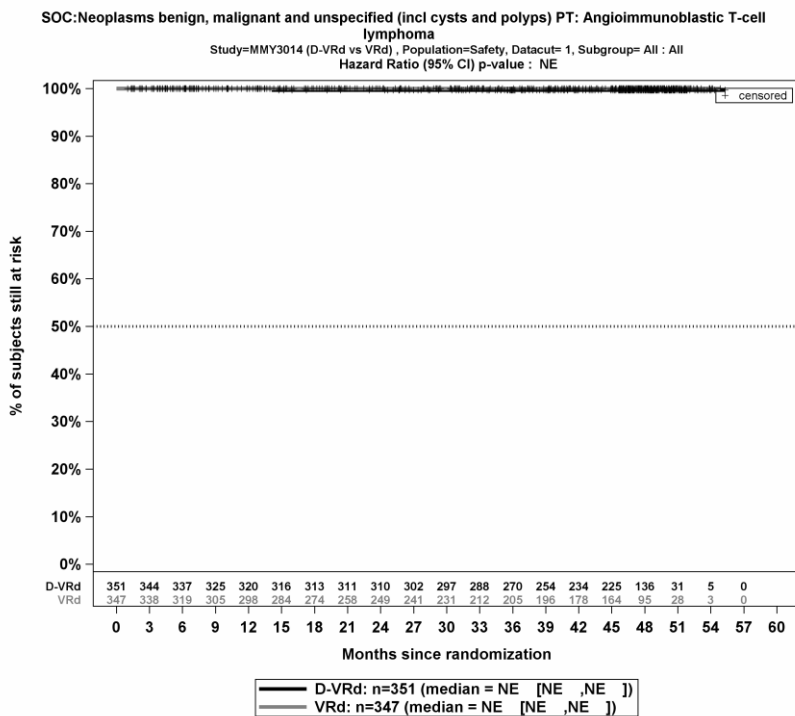
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Rektales Adenokarzinom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



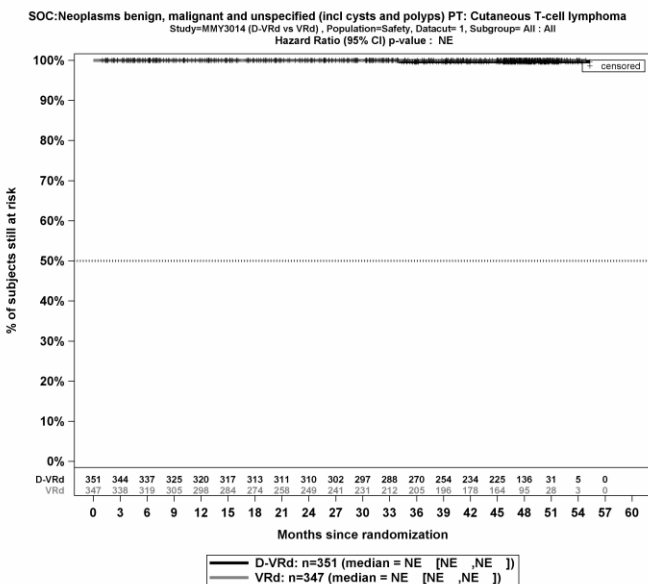
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Plattenepithelkarzinom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



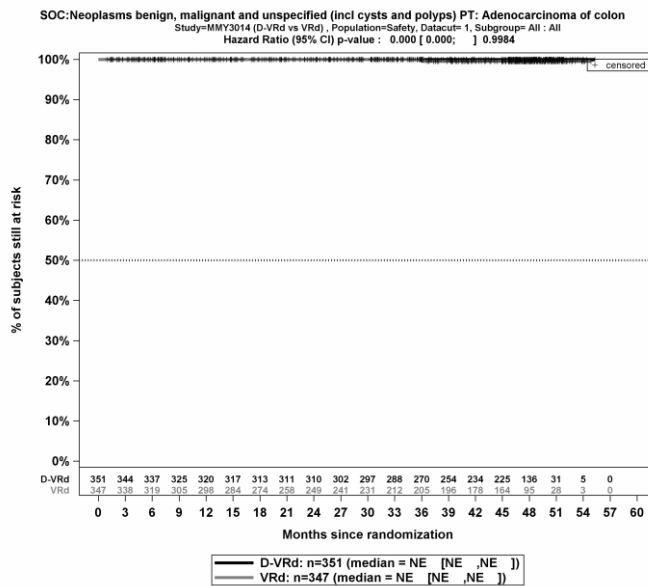
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Akute lymphatische Leukämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



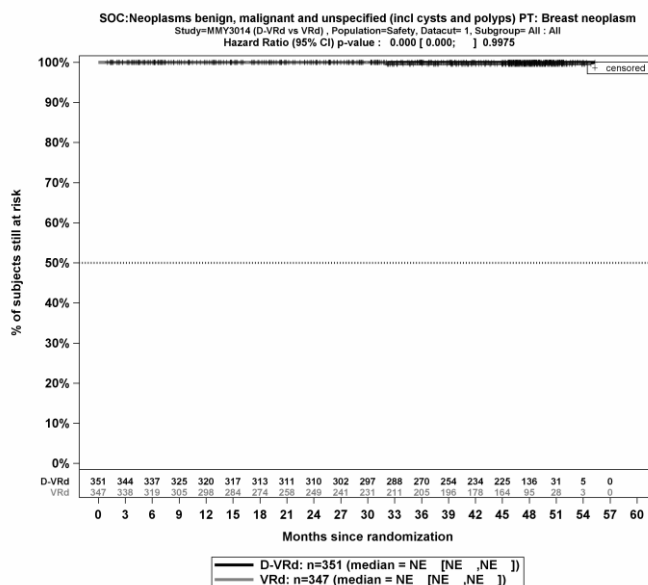
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



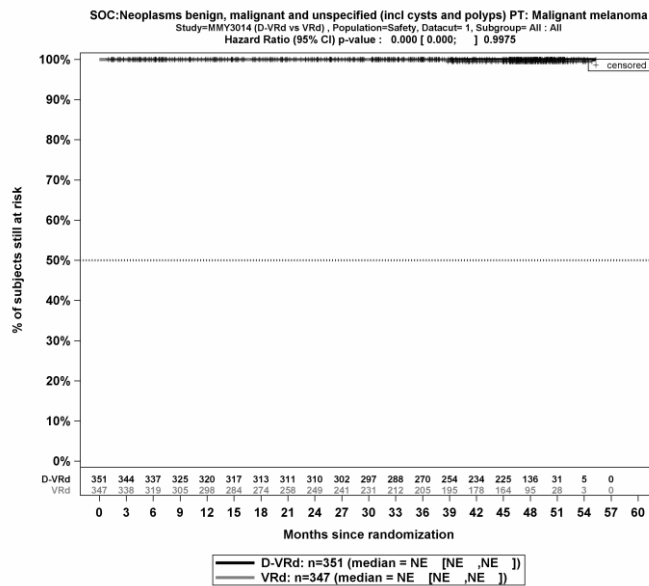
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Kutanes T-Zell-Lymphom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



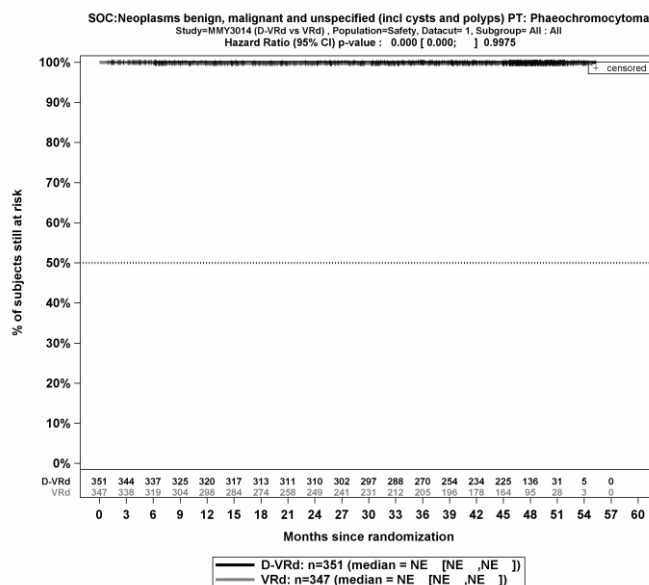
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Adenokarzinom des Kolons, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



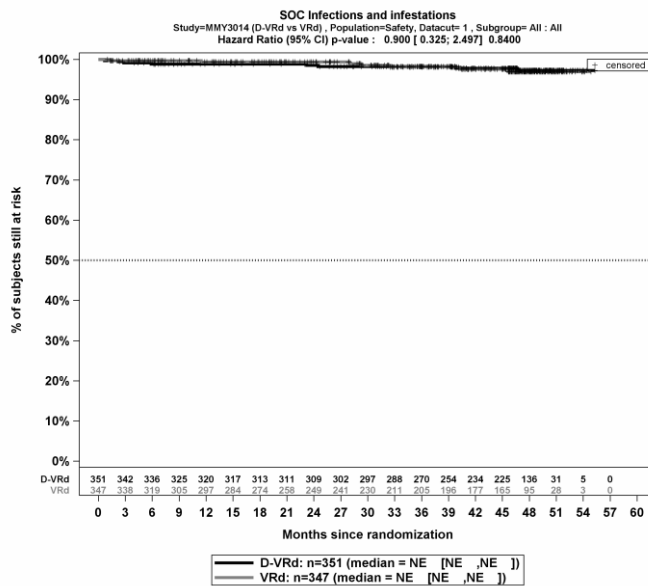
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Neubildung der Brustdrüse, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



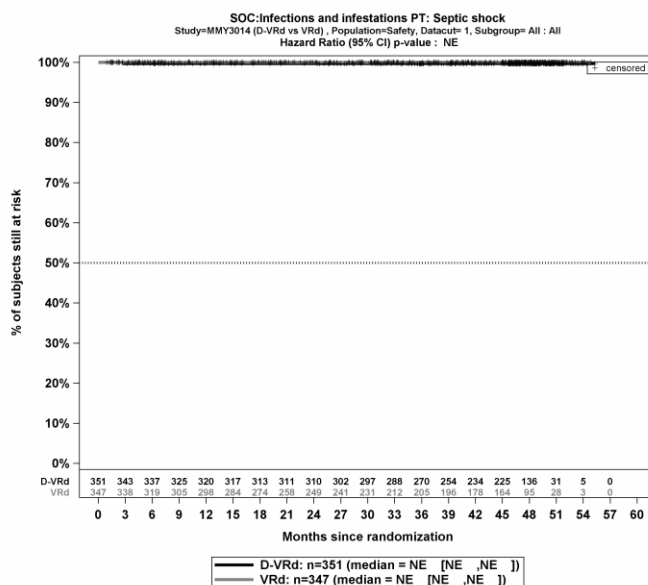
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Bösartiges Melanom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



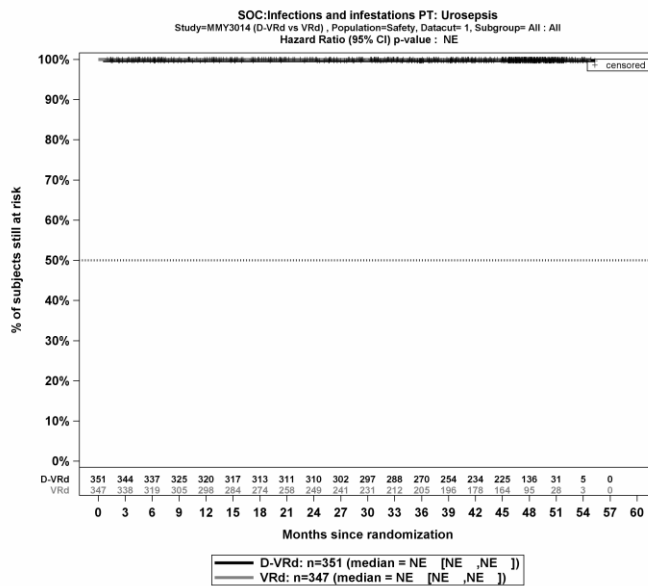
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Phäochromozyten, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



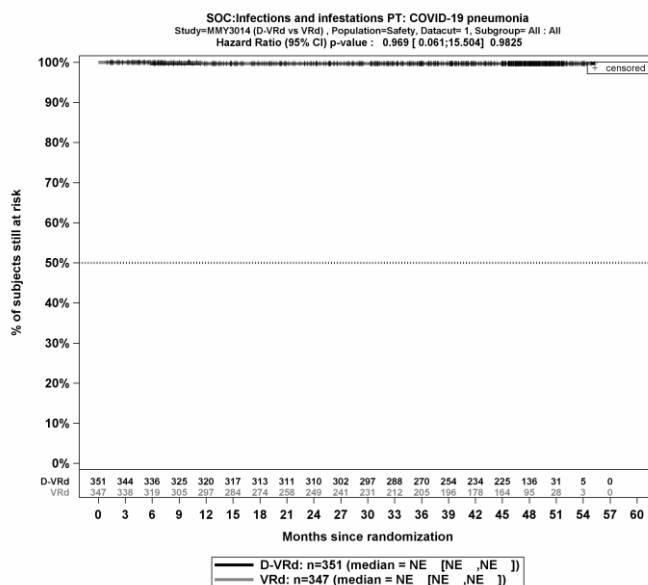
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



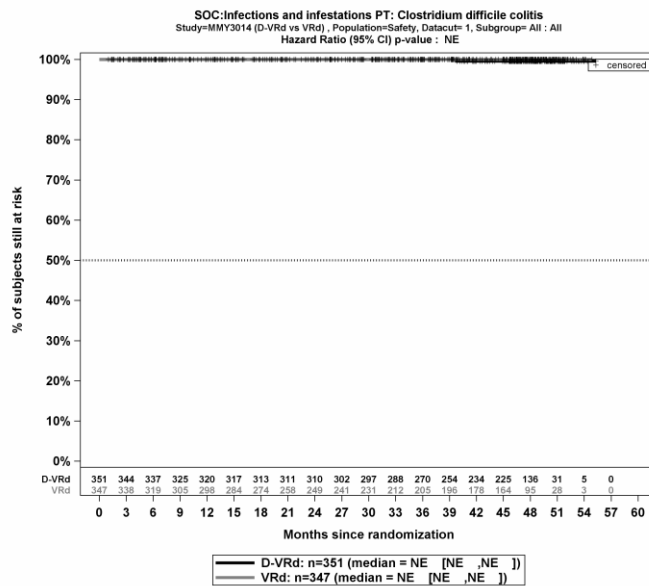
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Septischer Schock, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



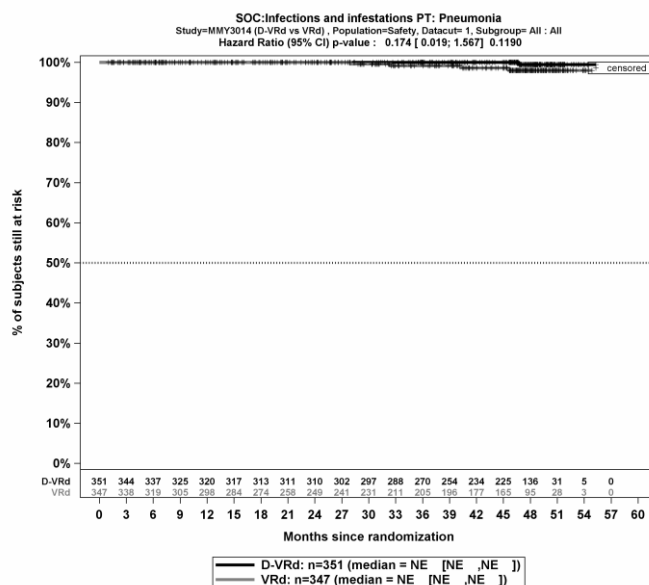
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Urosepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



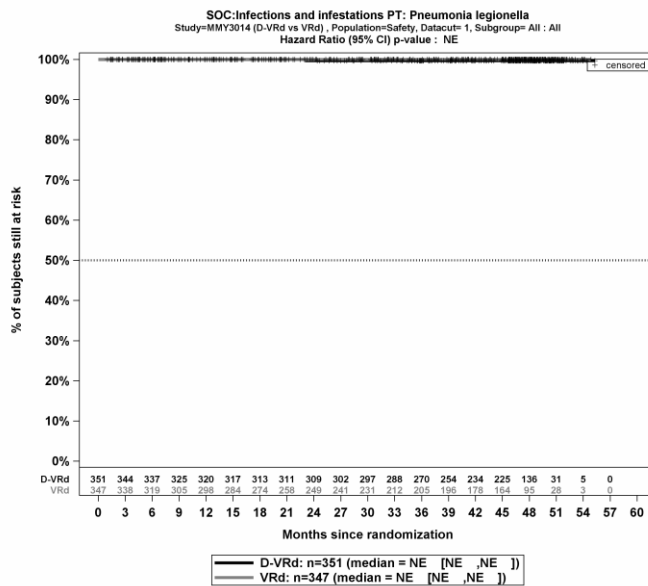
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT COVID-19-Lungenentzündung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



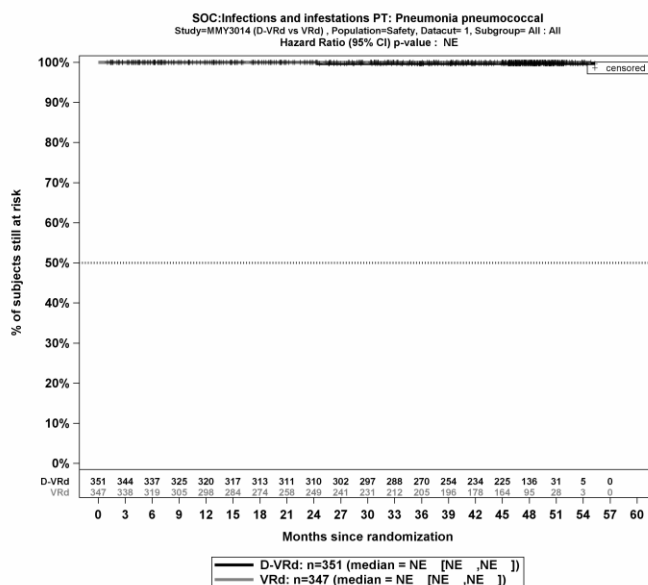
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Clostridium difficile-Kolitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



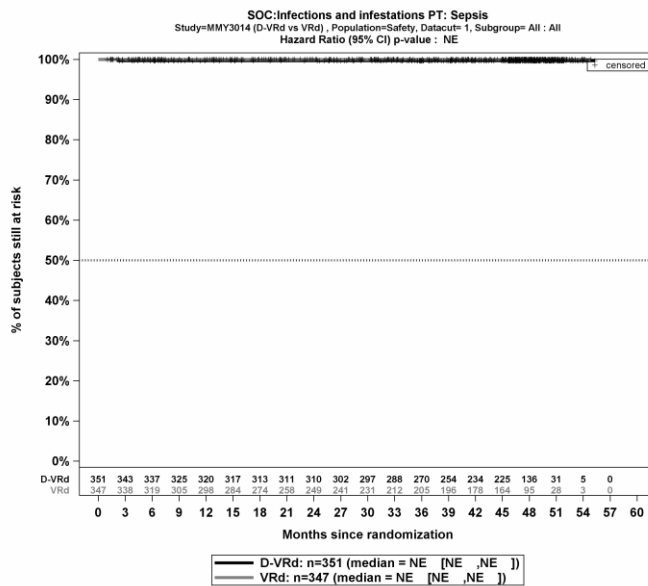
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Pneumonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



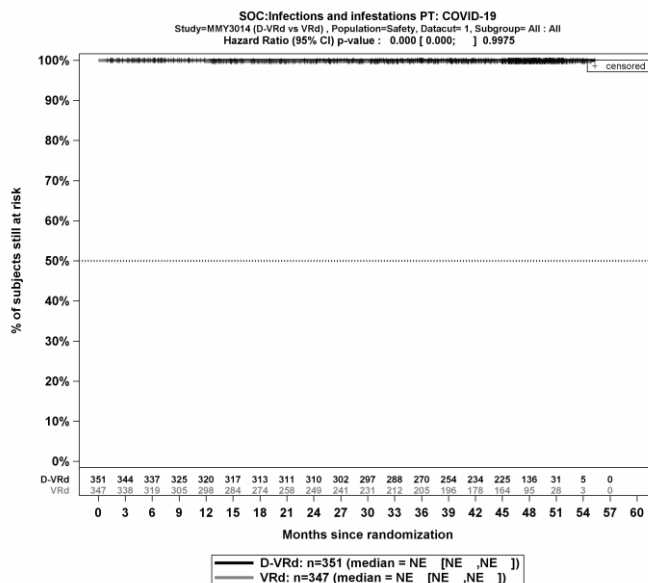
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Pneumonie durch Legionella, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



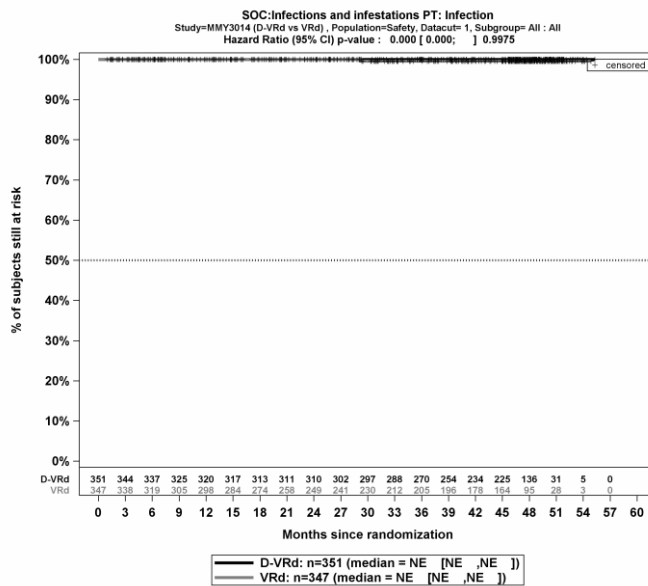
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Pneumonie durch Pneumokokken, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



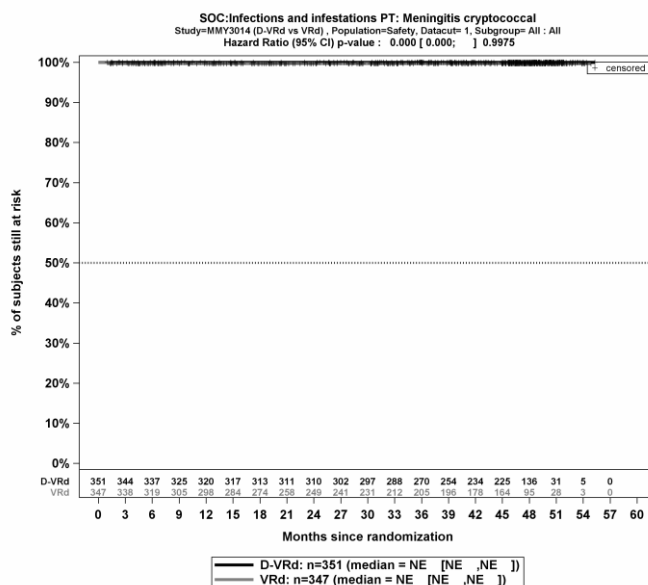
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



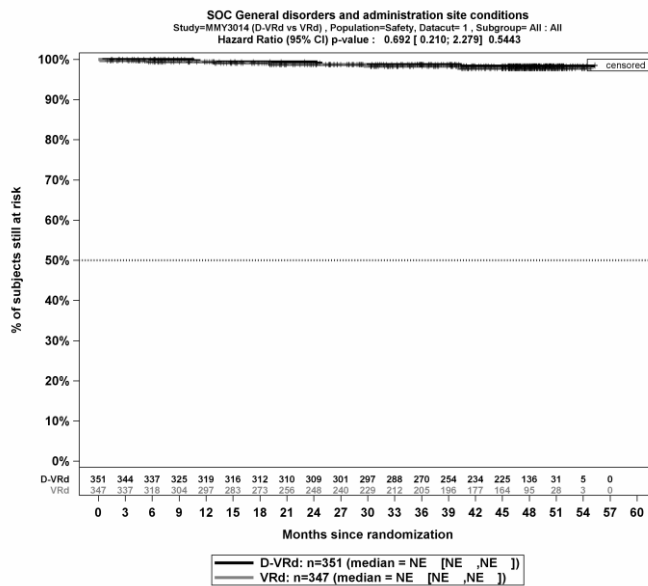
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT COVID-19, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



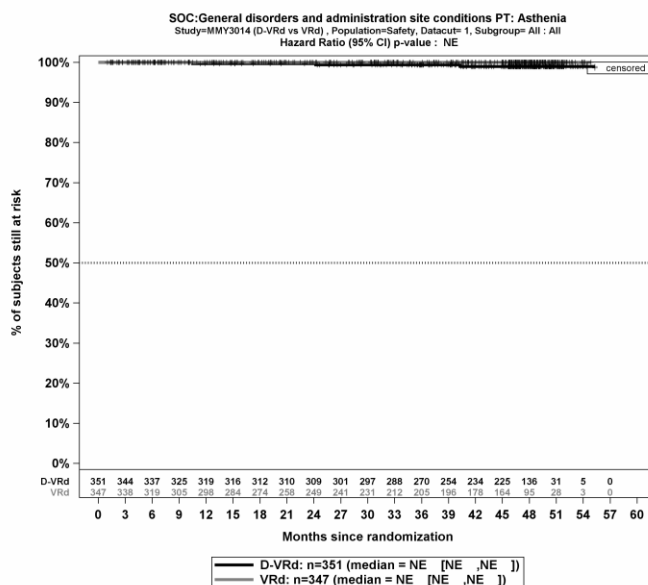
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Infektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



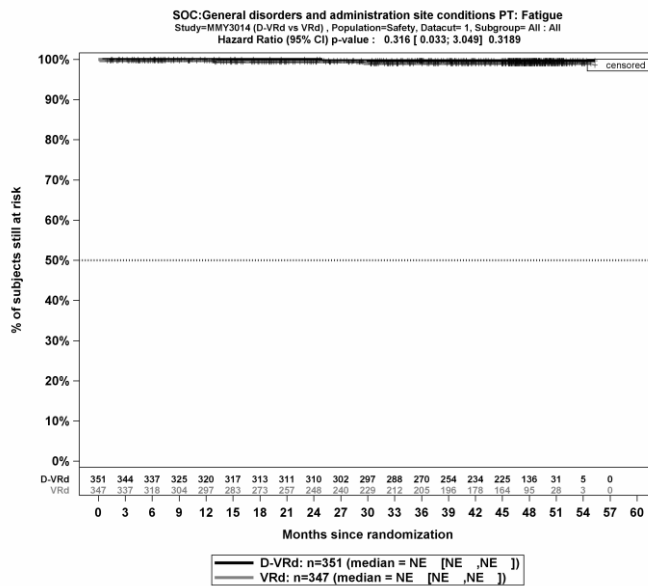
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Meningitis durch Kryptokokken, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



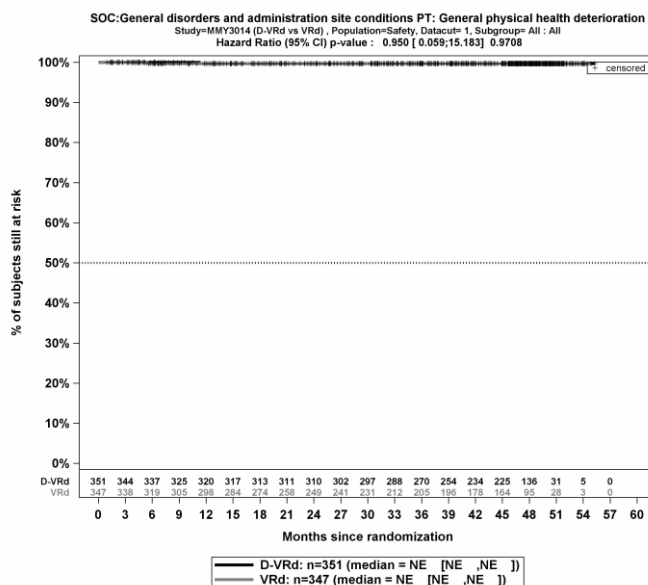
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



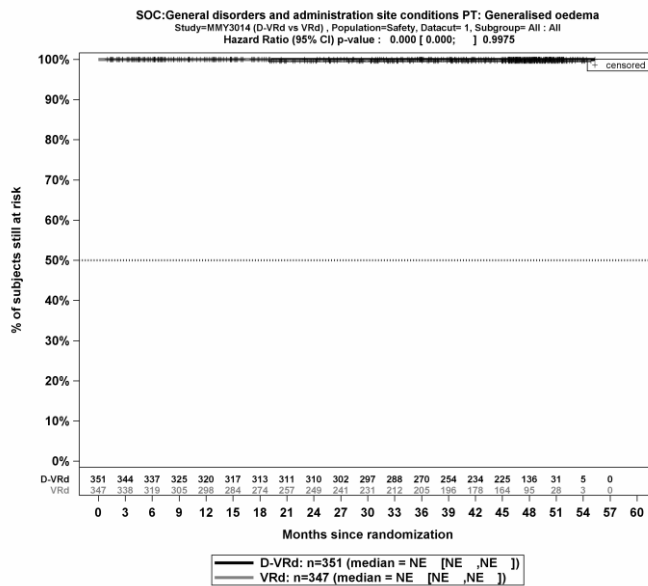
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Astenhia, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



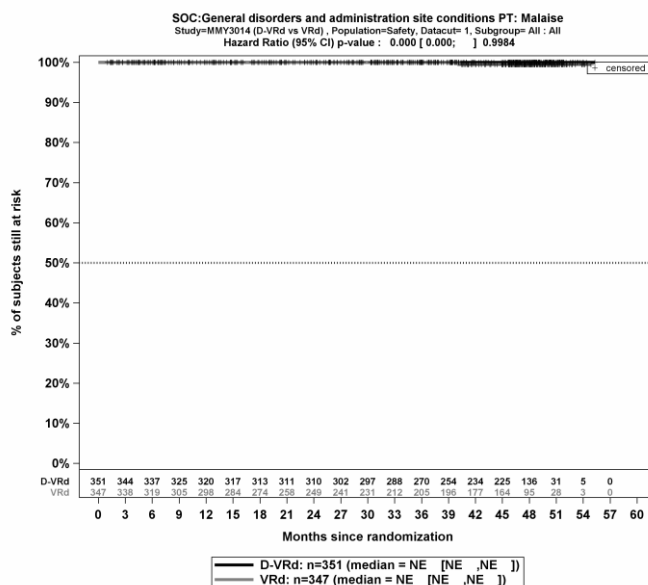
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Ermüdung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



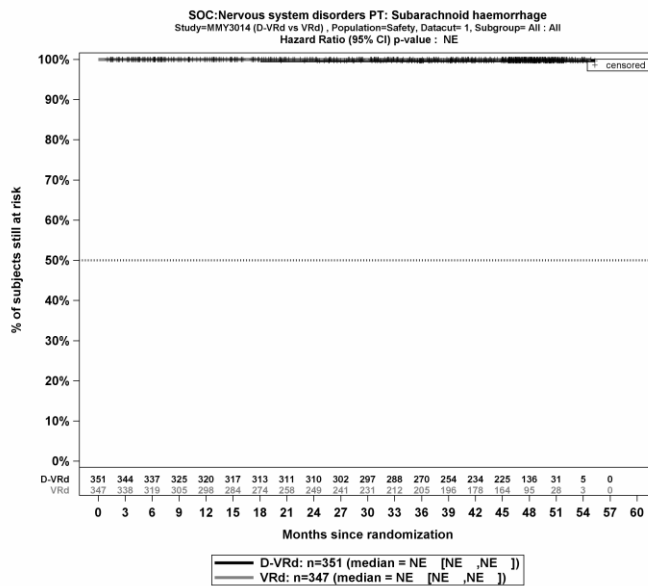
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



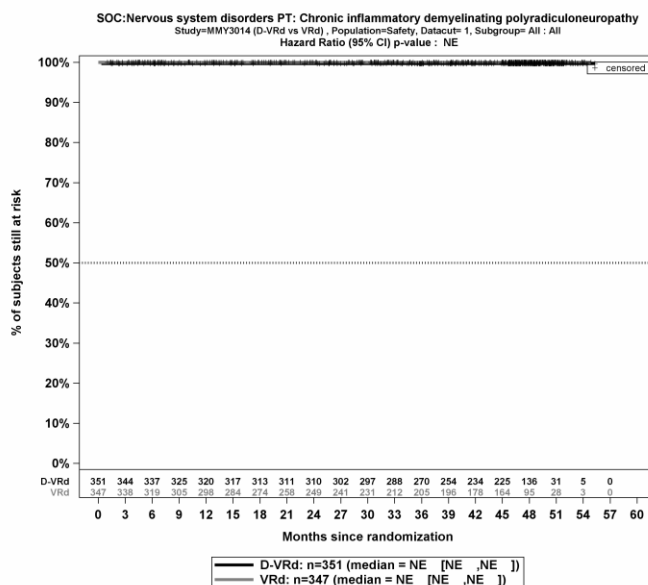
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Generalisiertes Ödem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



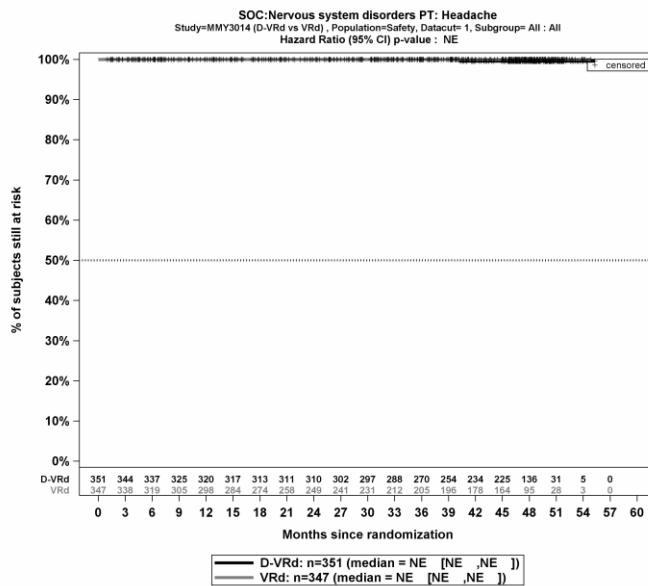
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Unwohlsein, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



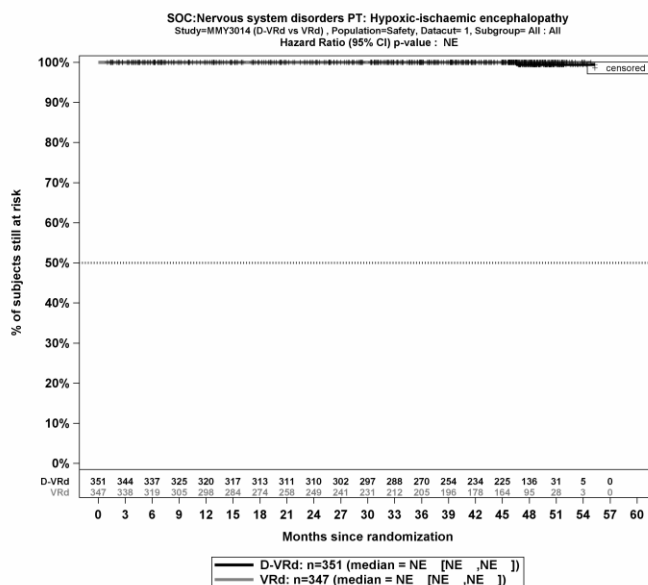
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Subarachnoidalblutung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



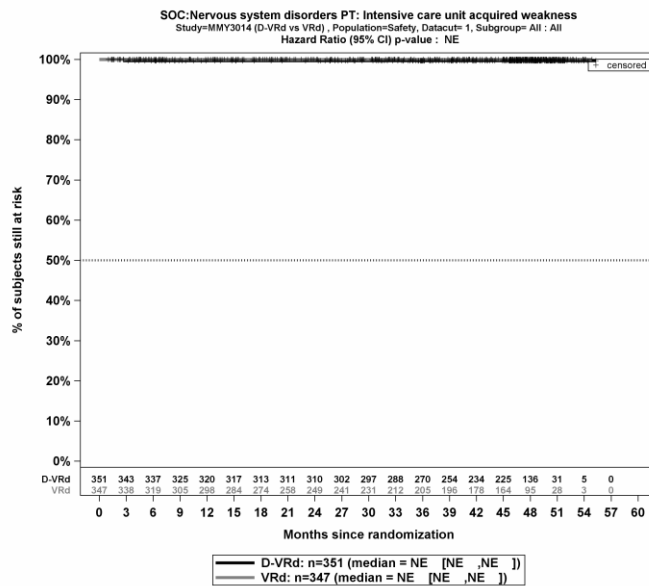
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



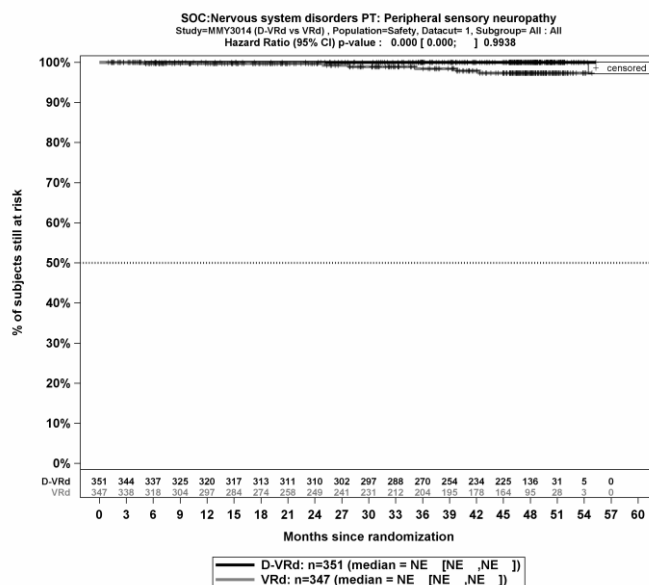
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Kopfschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



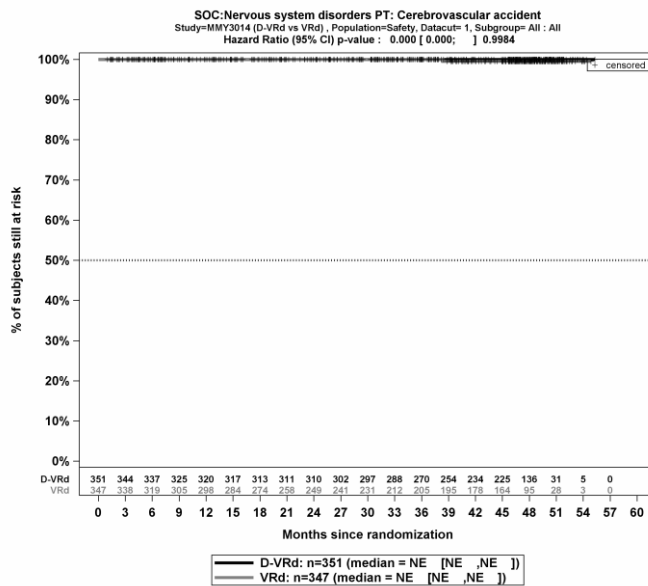
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



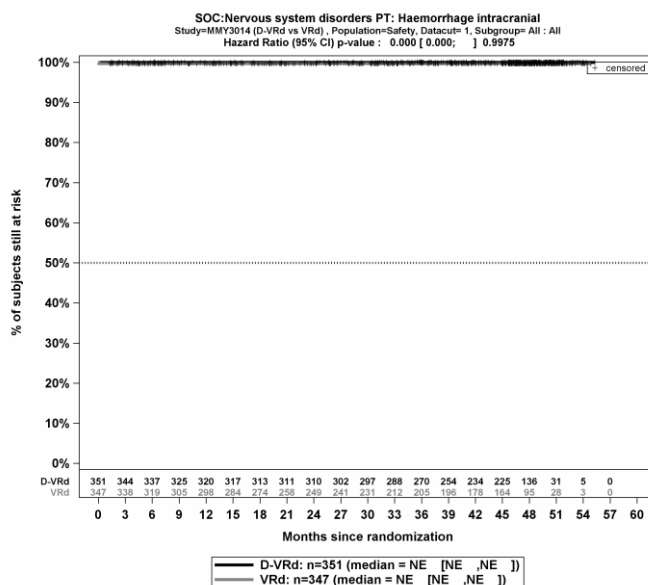
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Auf der Intensivstation erworbene Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



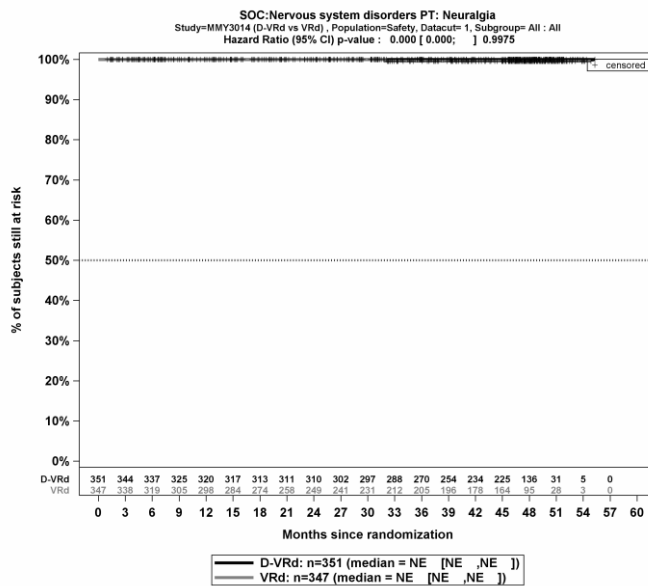
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



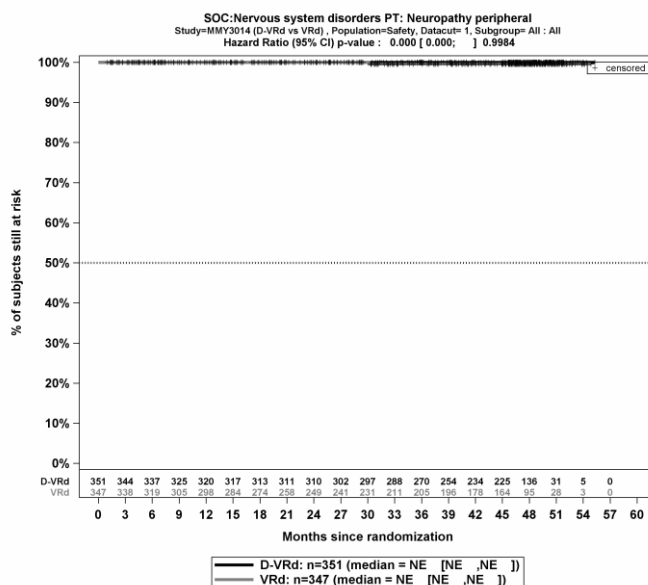
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Apoplektischer Insult, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



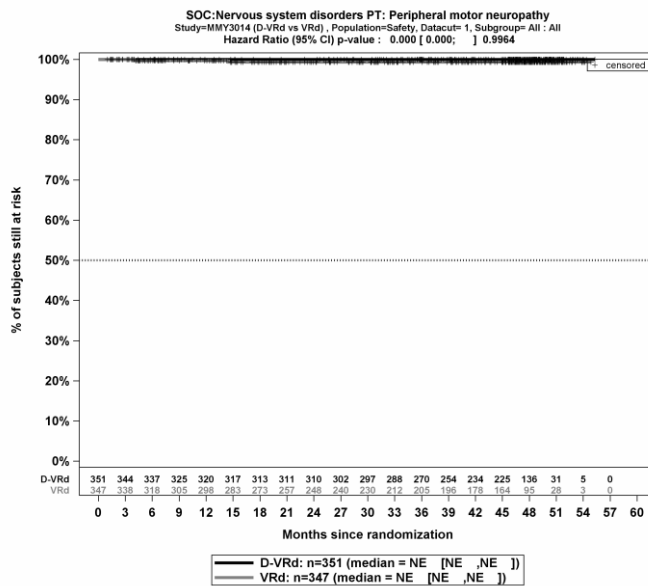
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Intrakranielle Blutung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



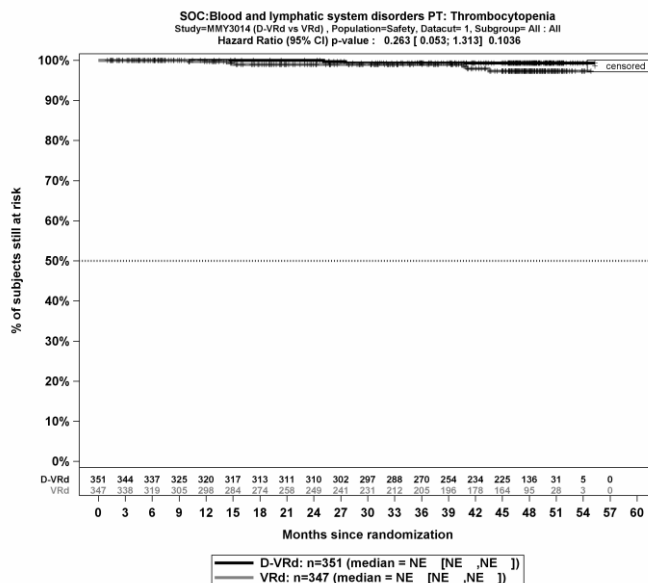
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Neuralgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



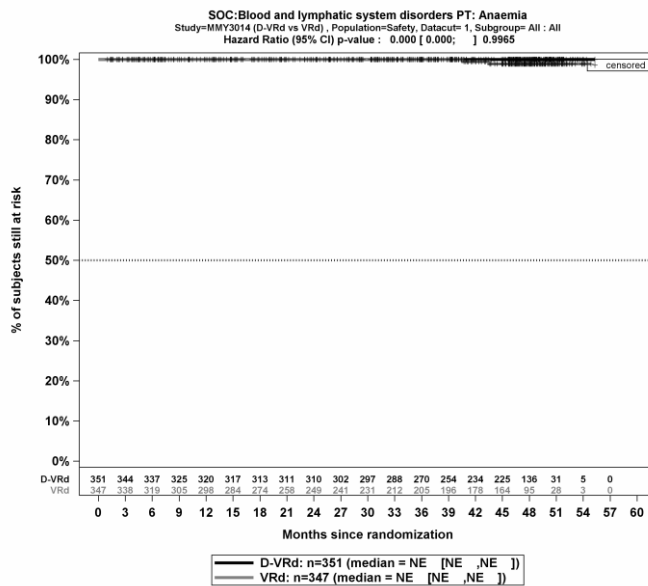
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Periphere Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



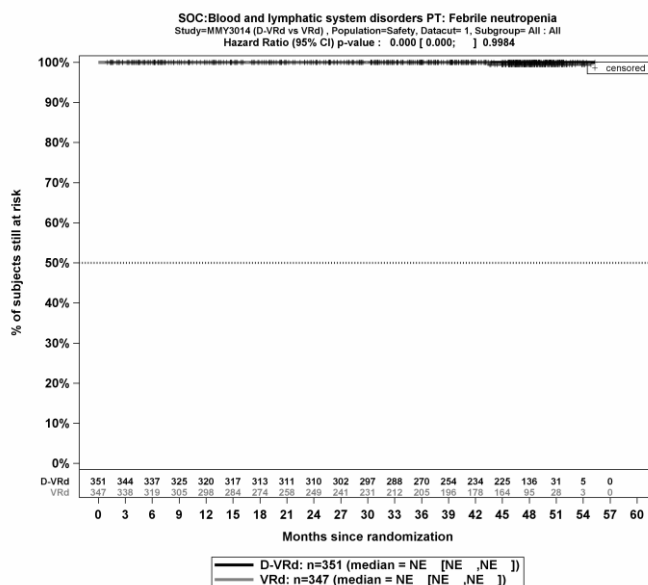
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Periphere motorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



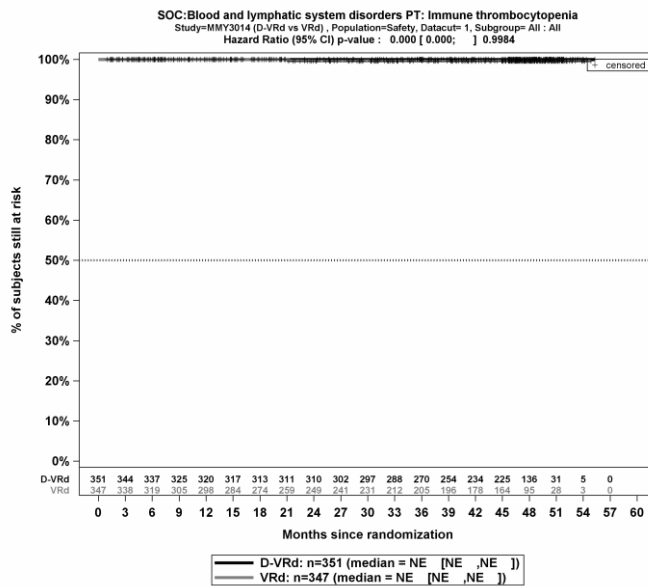
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Thrombozytopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



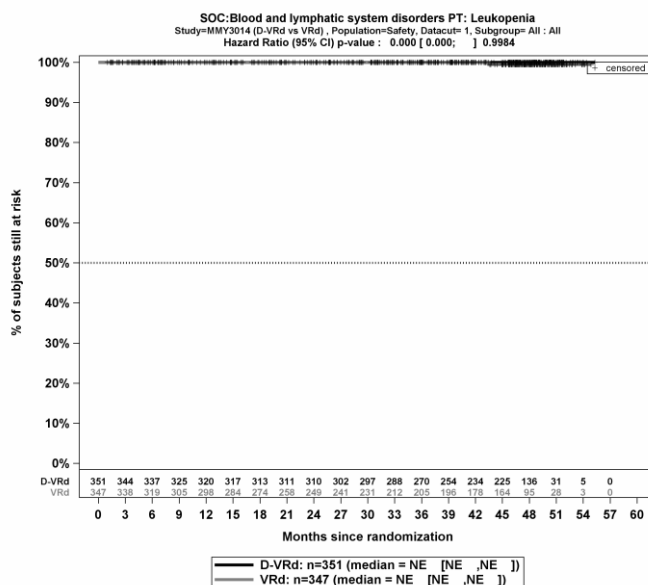
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Anämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



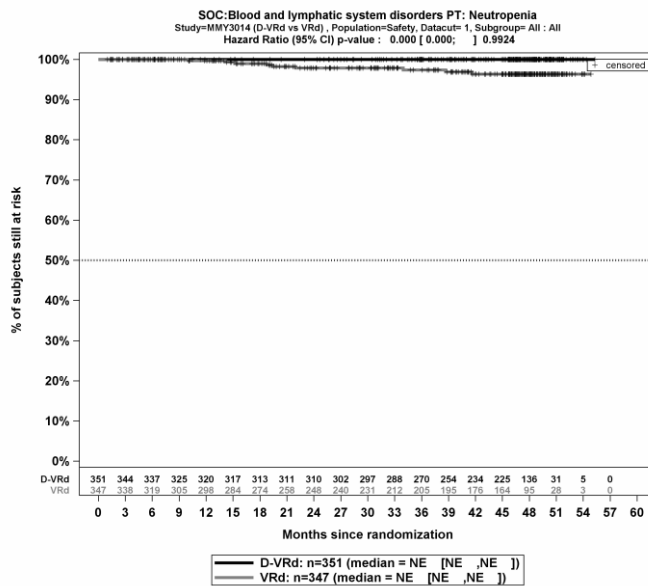
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



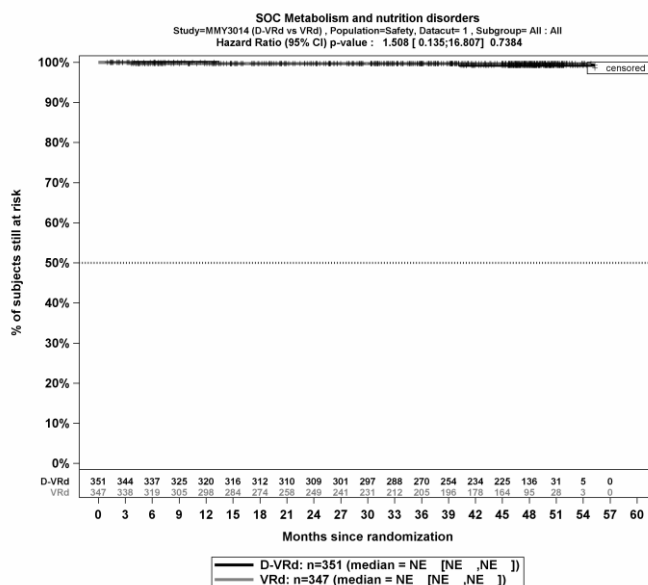
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Immunthrombozytopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



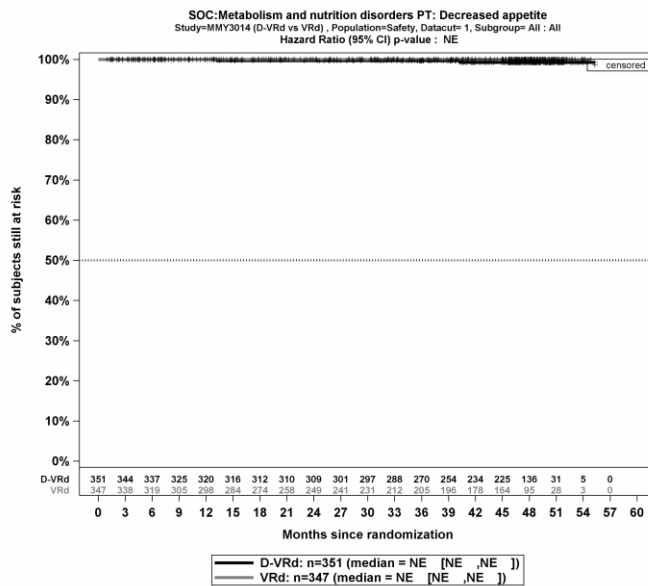
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Leukopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



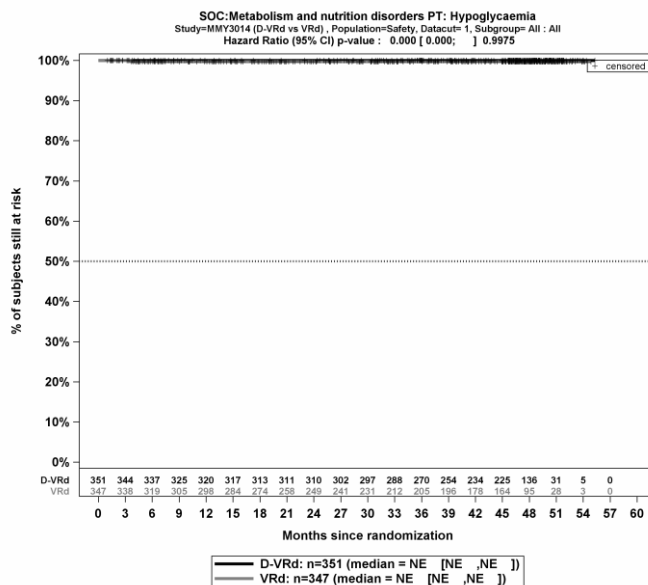
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



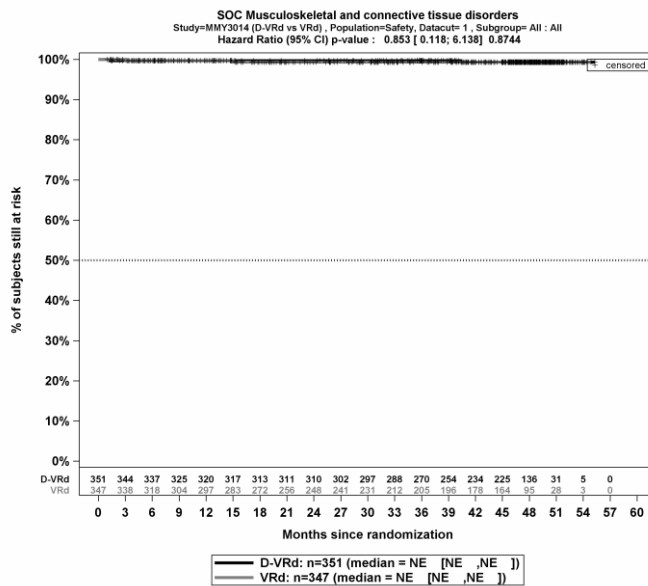
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



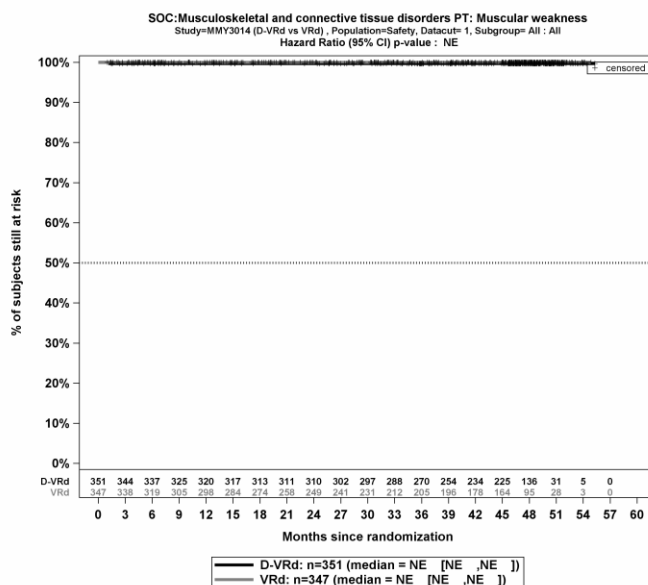
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Appetit vermindert, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



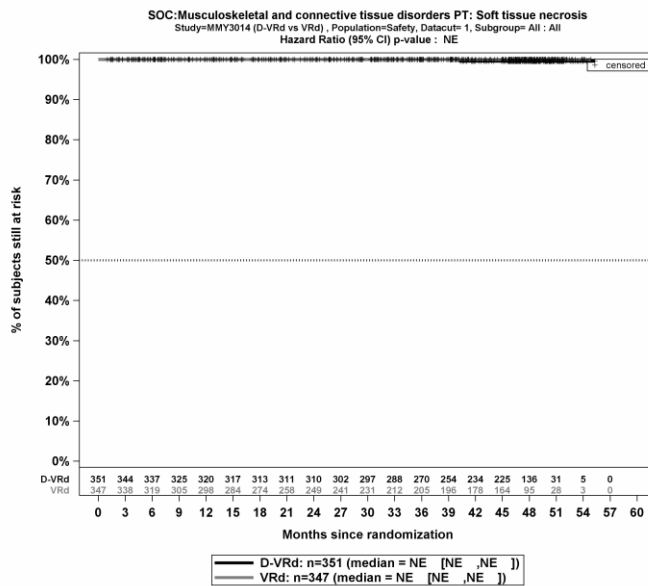
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Hypoglykämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



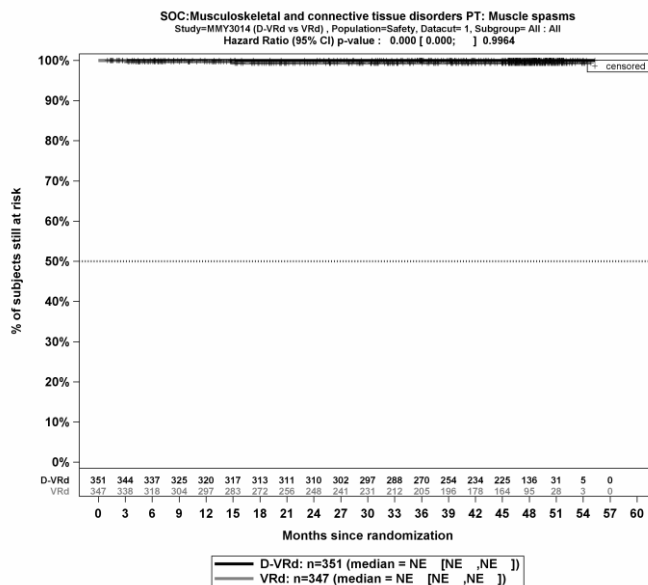
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



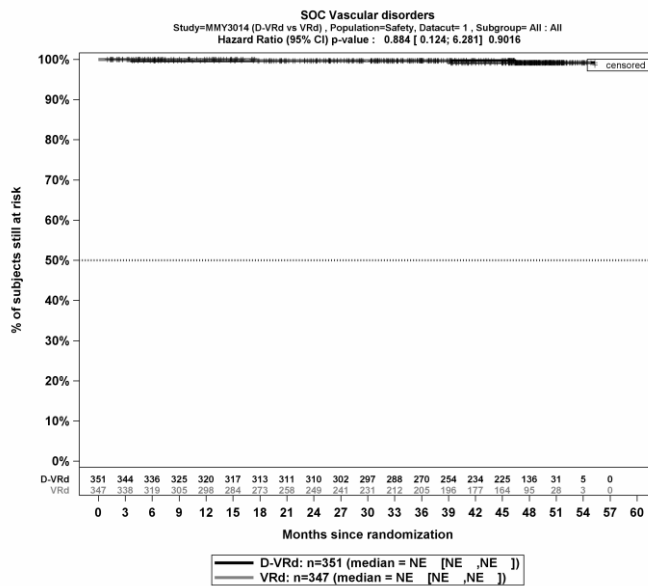
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Muskuläre Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



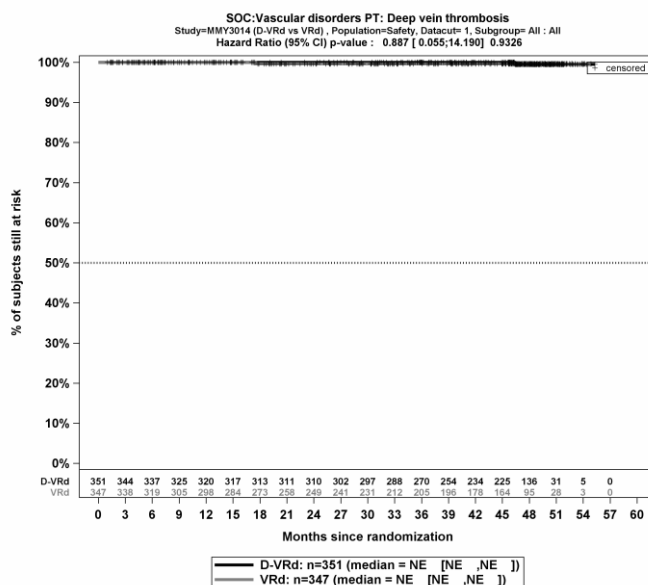
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Weichteilnekrose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



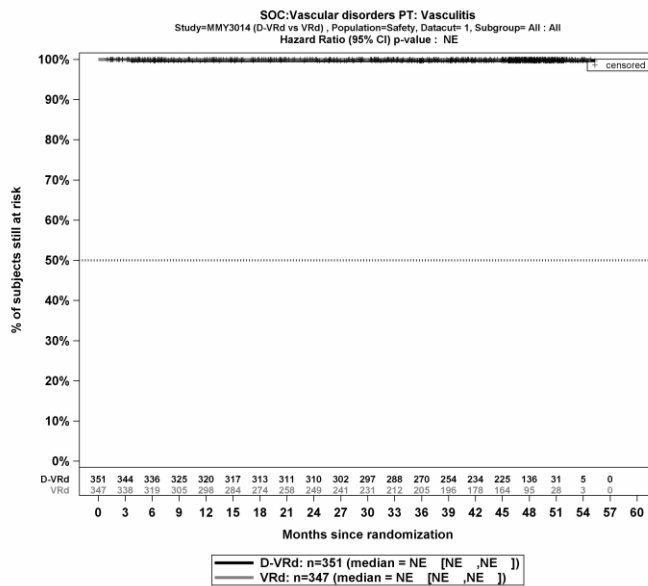
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Muskelspasmen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



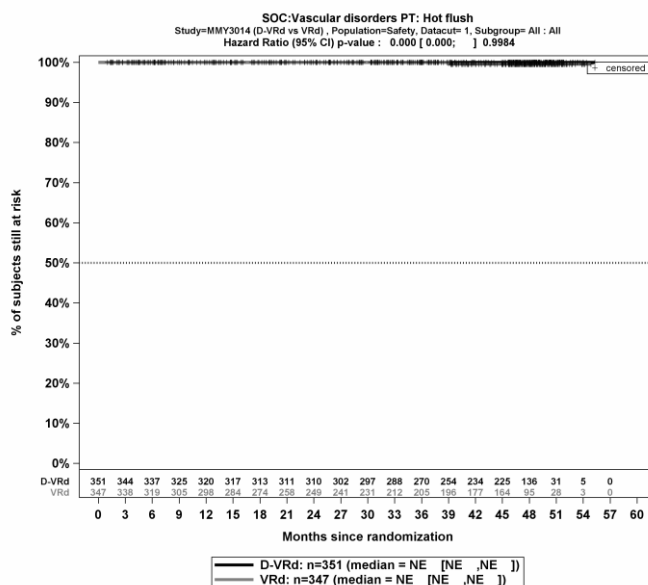
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



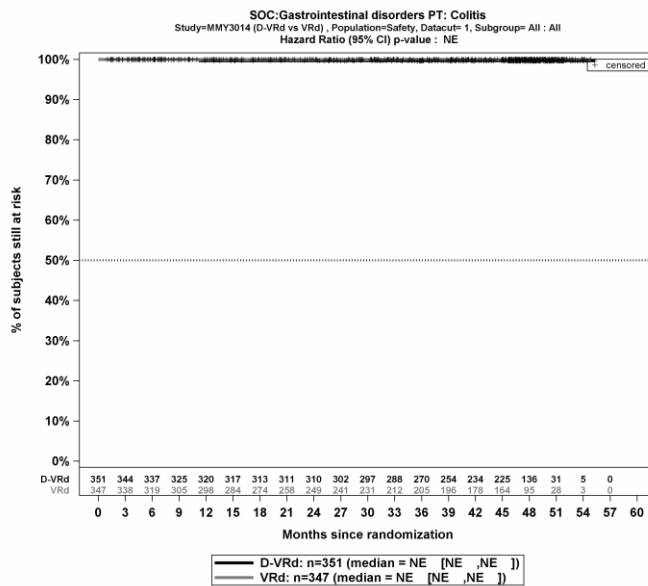
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Tiefe Beinvenenthrombose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



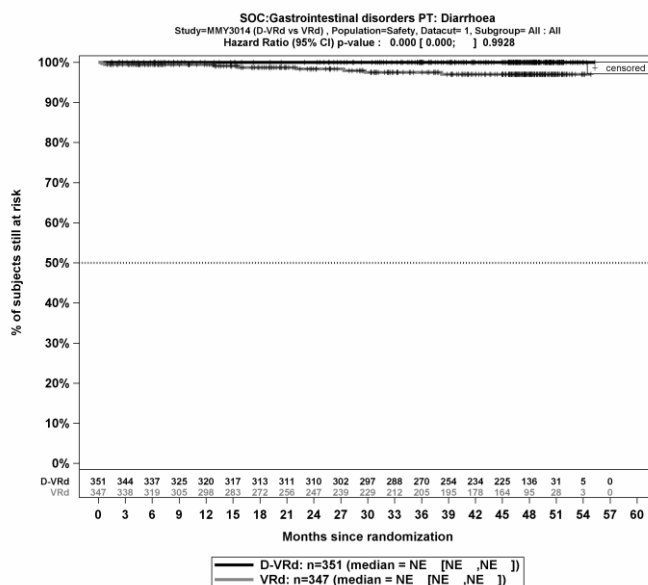
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Vaskulitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



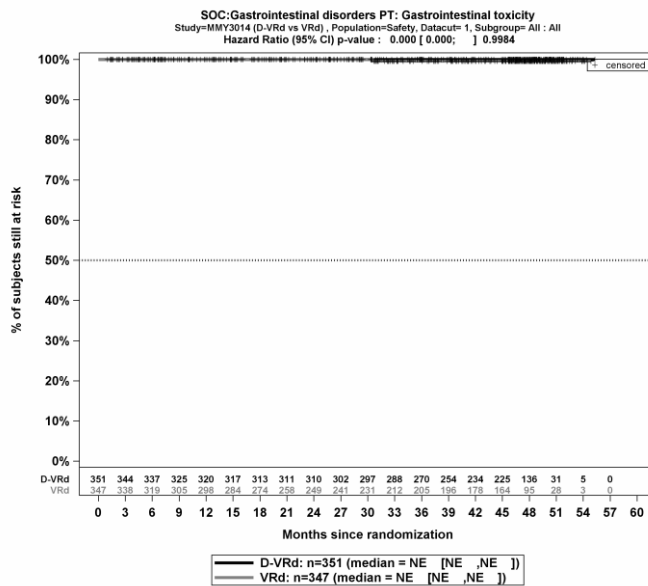
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Hitzewallung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



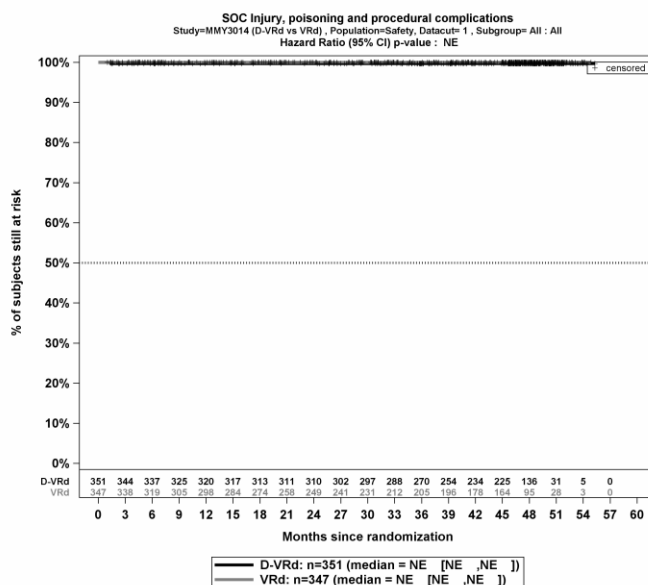
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Kolitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



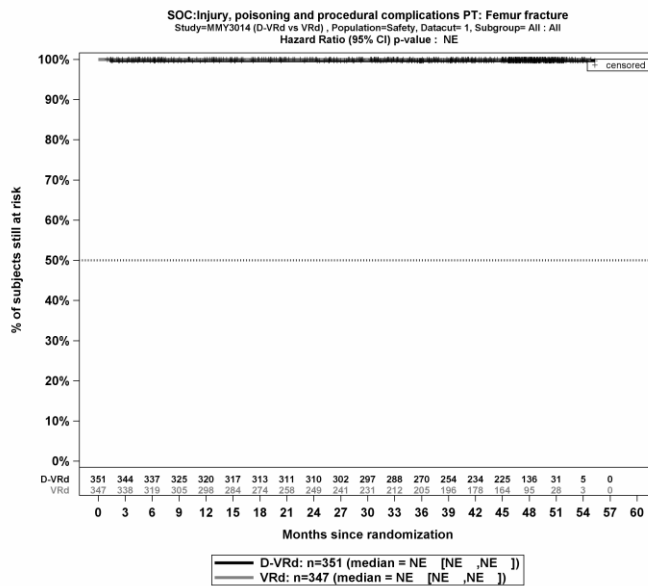
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



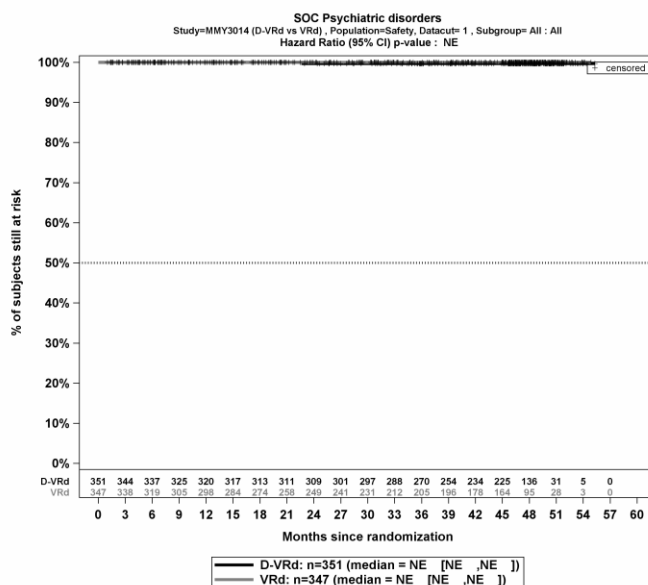
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Gastrointestinale Toxizität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



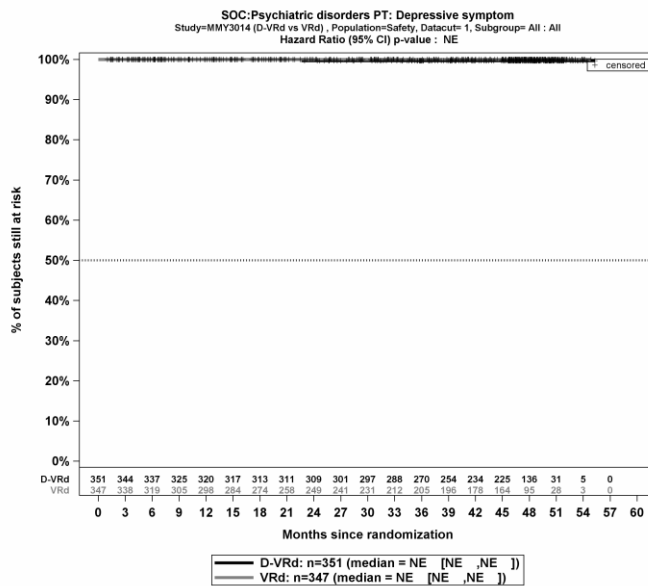
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



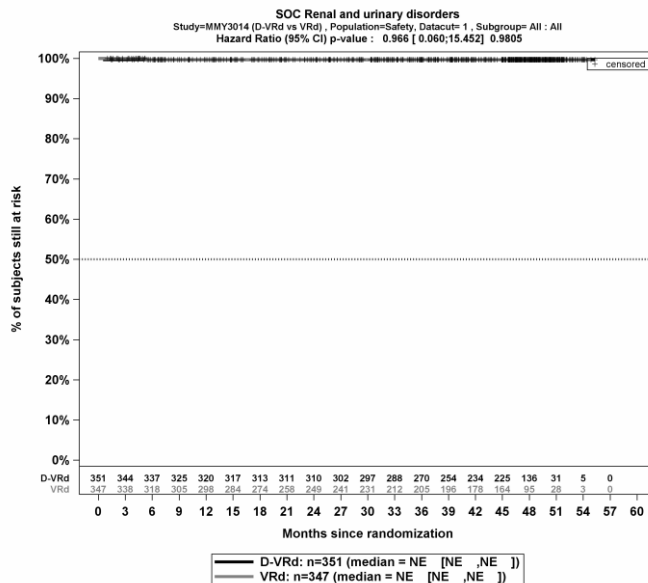
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Oberschenkelfraktur, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



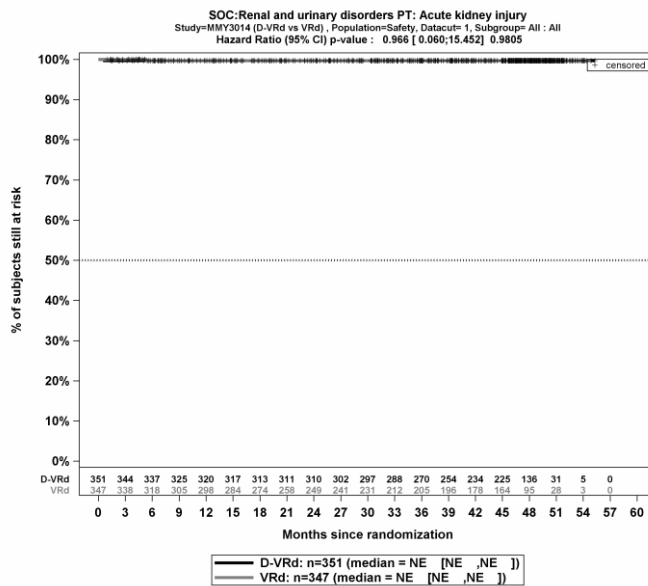
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Psychiatrische Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



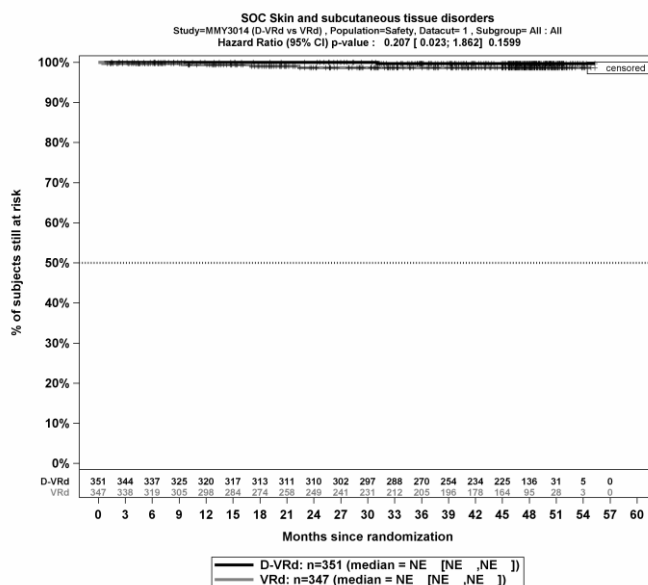
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Depressivsymptom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



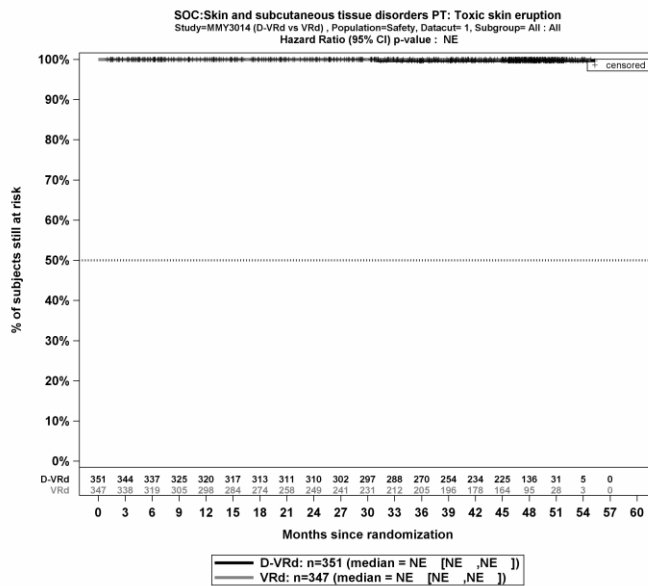
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



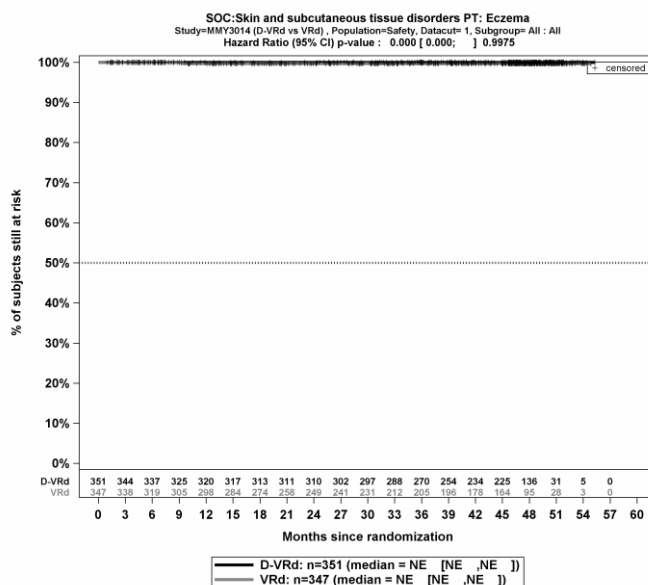
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Akute Nierenschädigung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



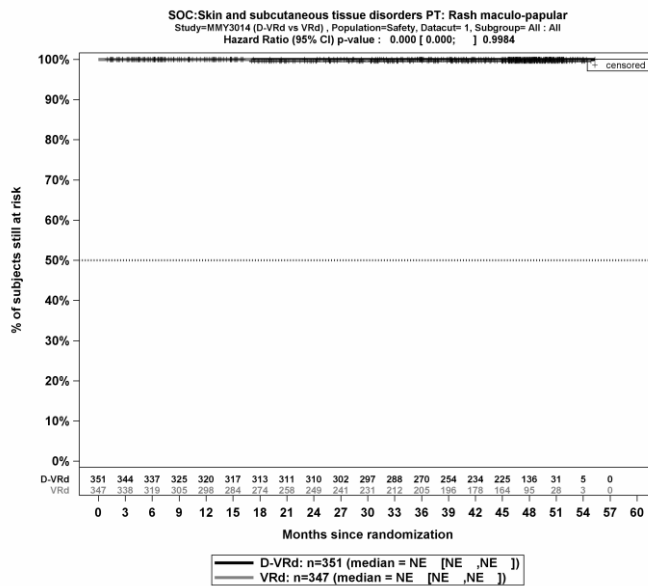
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



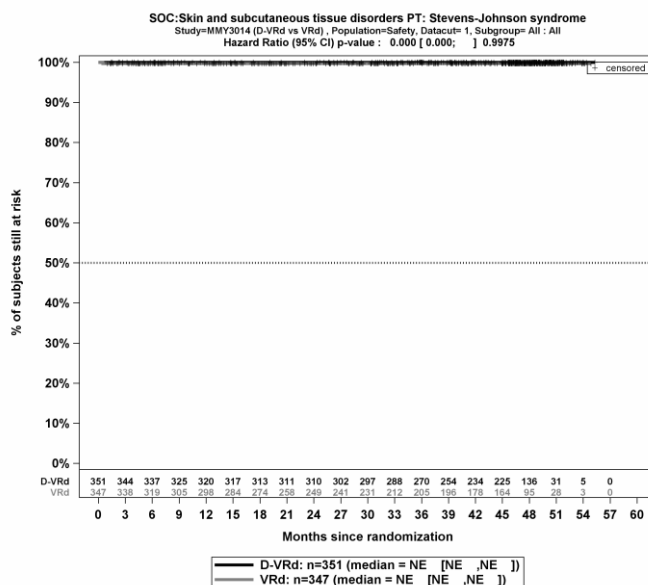
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Toxischer Hautausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



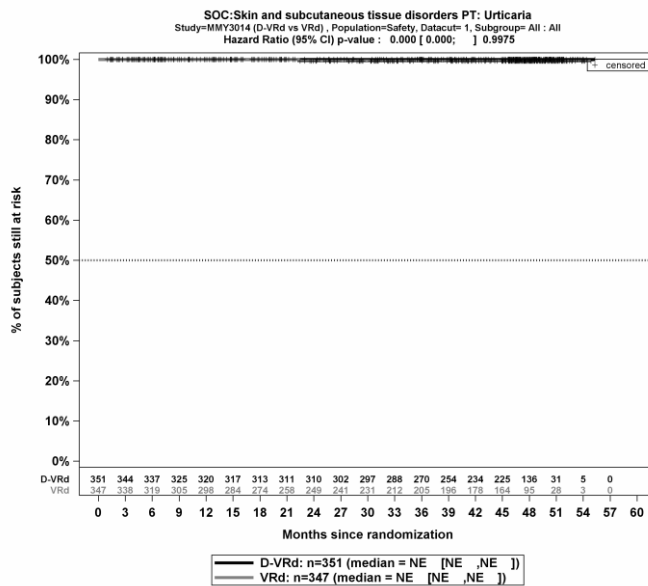
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Ekzem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



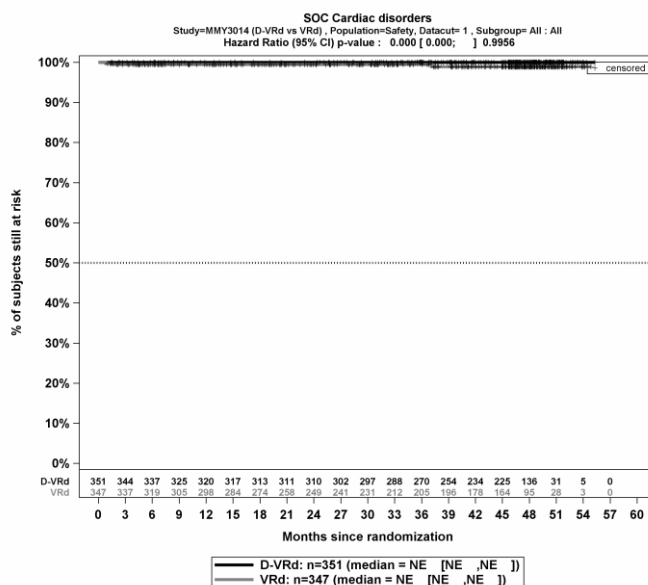
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Ausschlag makulo-papulös, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



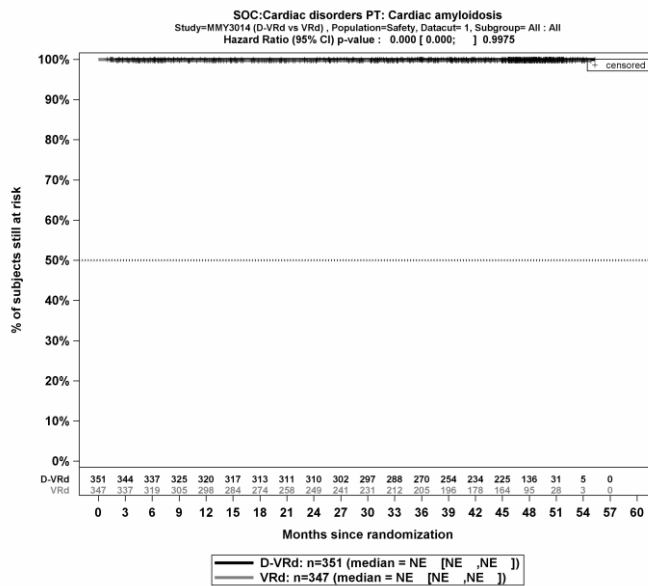
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Stevens-Johnson-Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



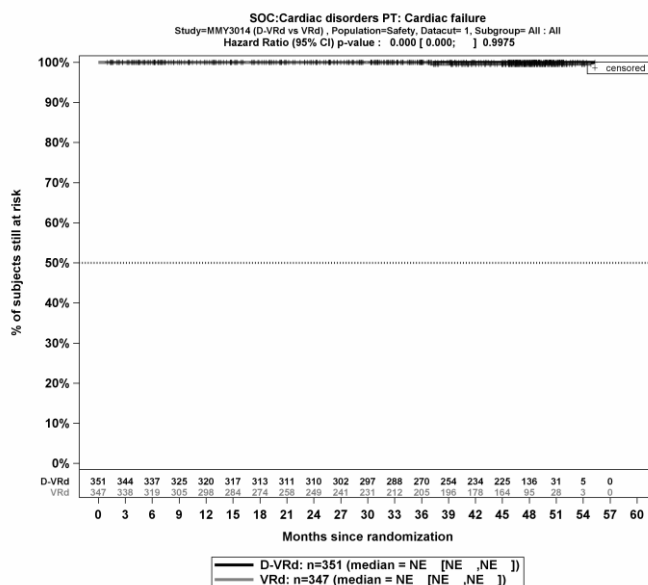
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Urtikaria, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



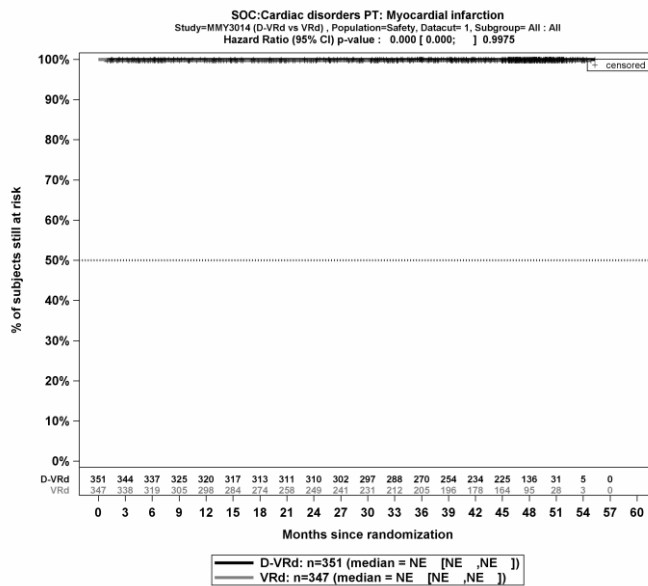
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



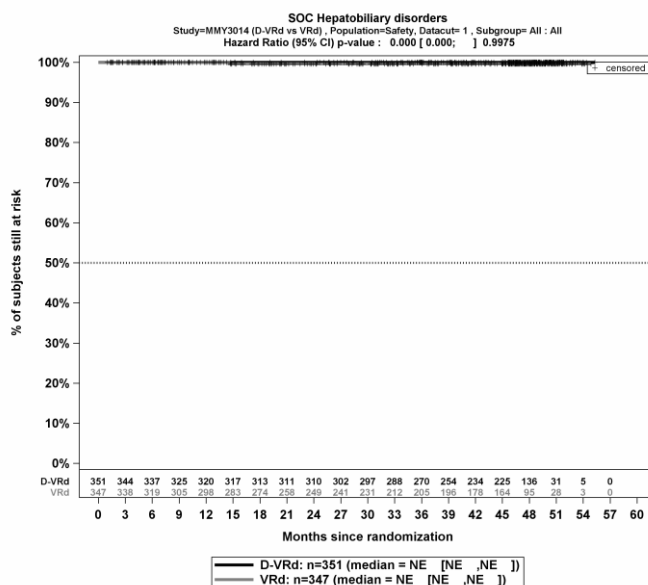
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Amyloidose des Herzens, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



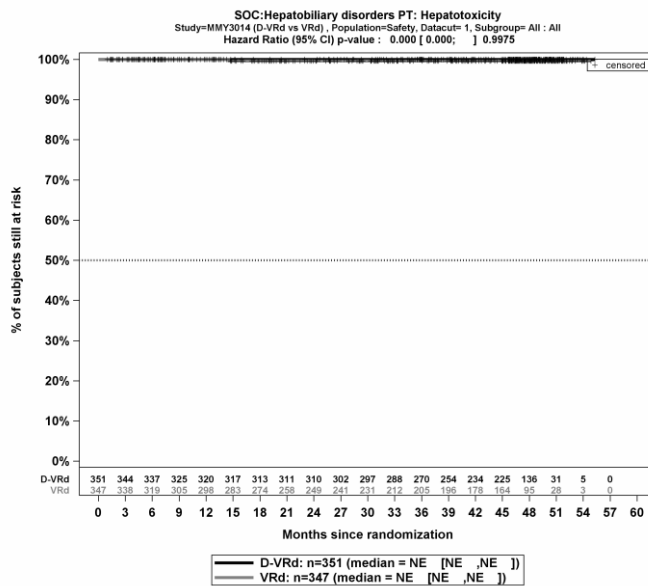
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Herzinsuffizienz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



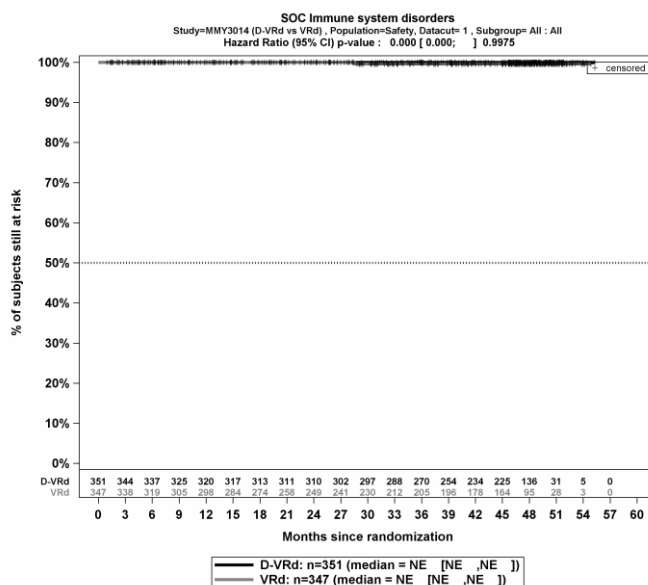
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Myokardinfarkt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



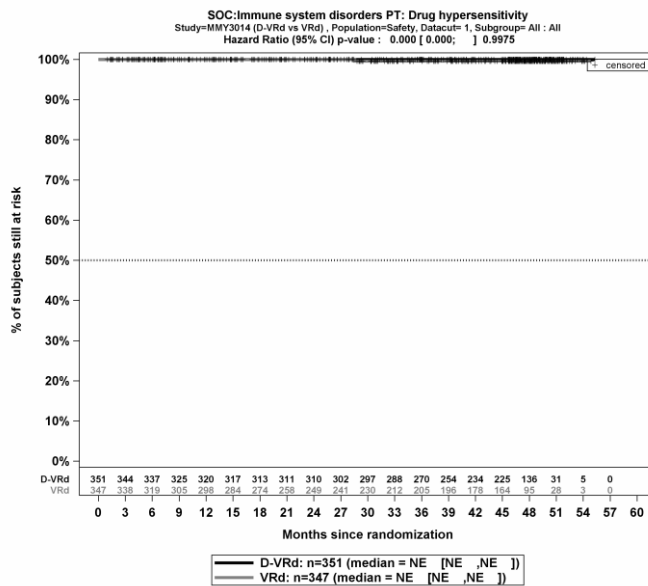
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



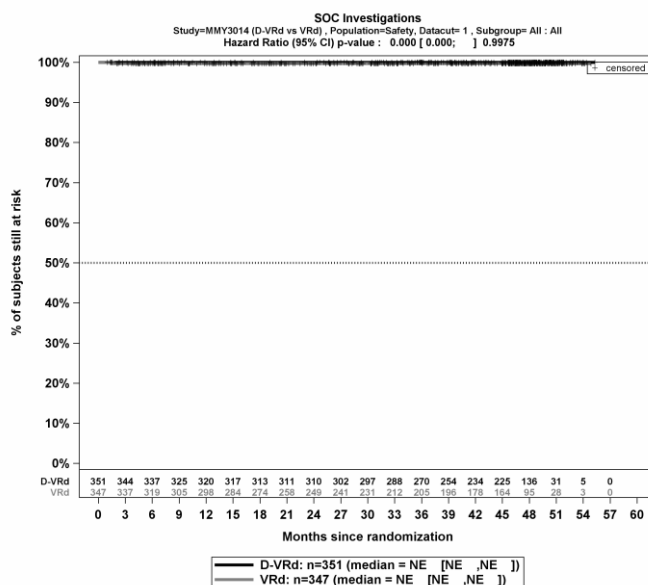
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Lebertoxizität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



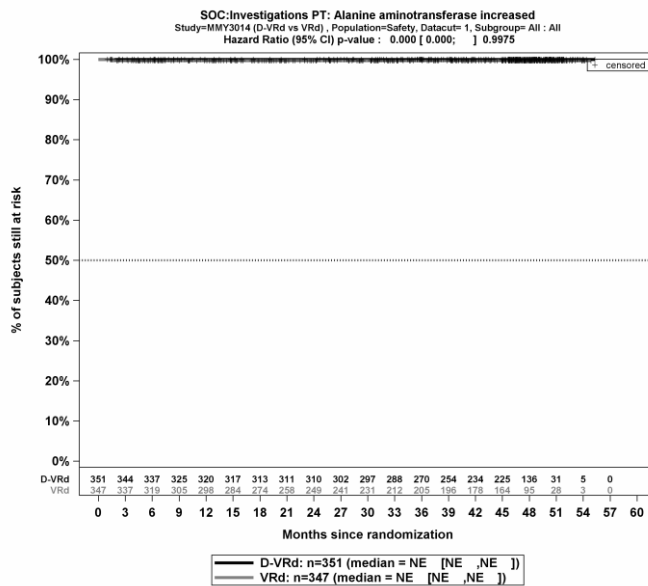
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Immunsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



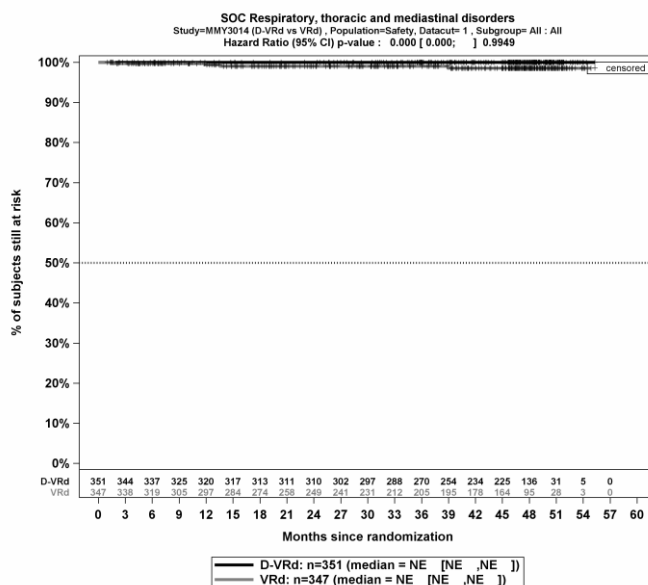
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Arzneimittelüberempfindlichkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



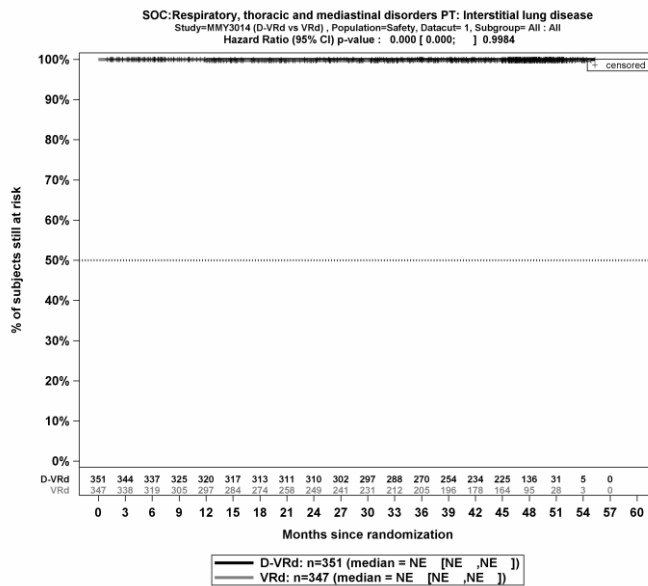
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



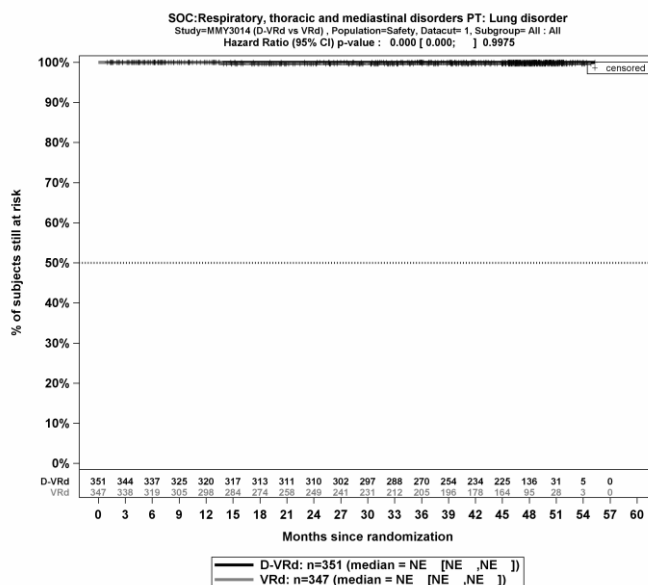
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



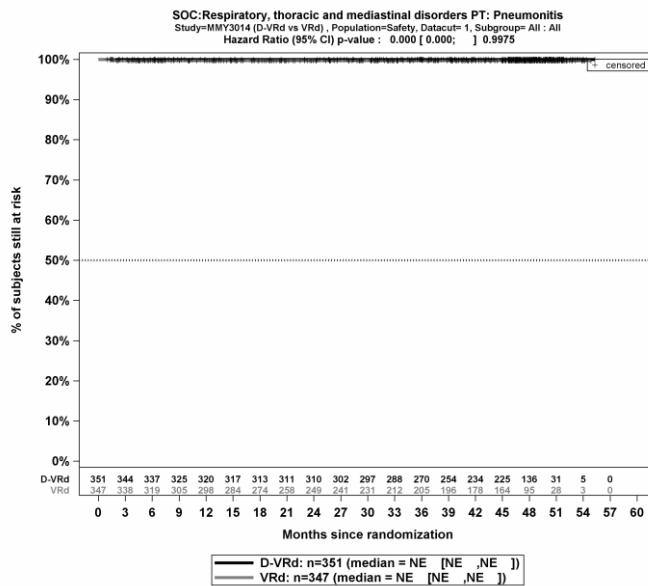
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



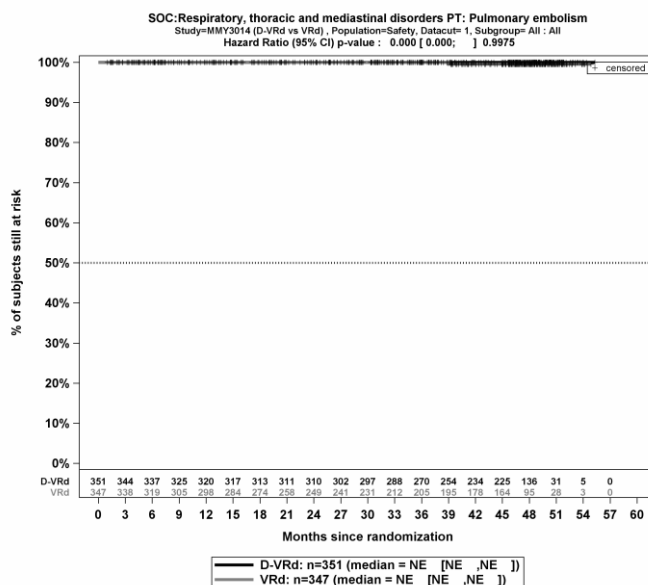
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Interstitielle Lungenerkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Lungenerkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



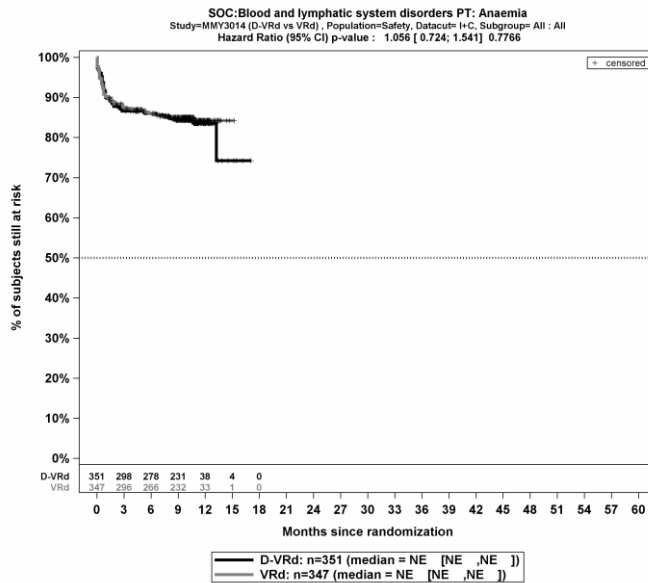
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Pneumonitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz



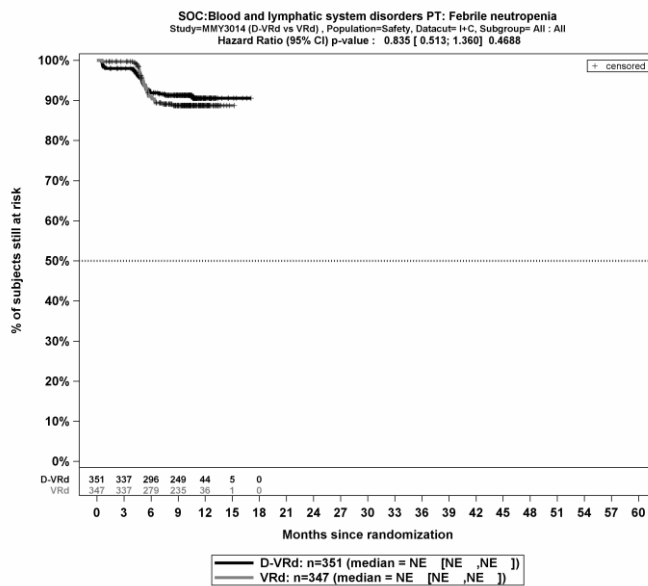
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Lungenembolie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Gesamtsequenz

Teilsequenz

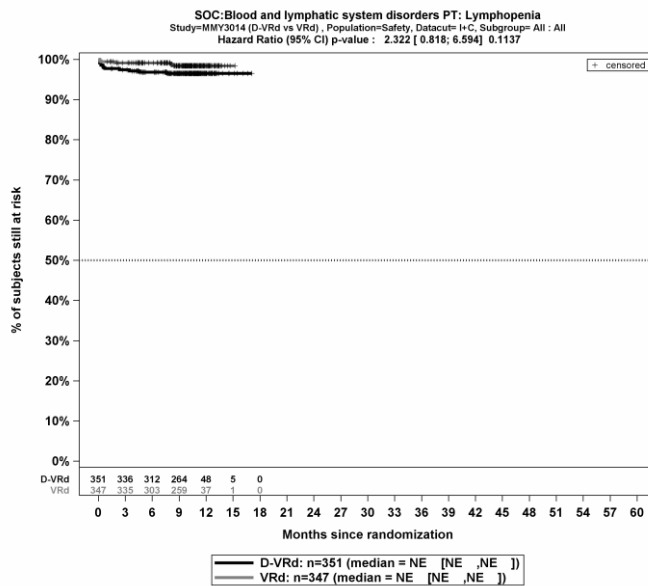
Gesamt UE



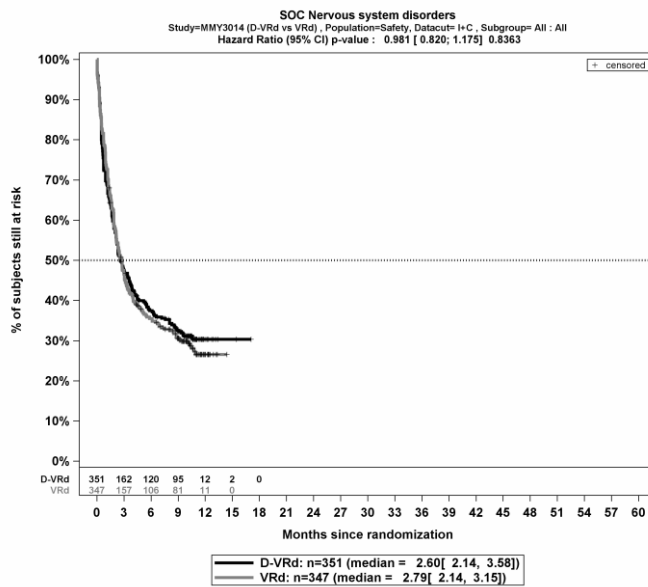
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Anämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



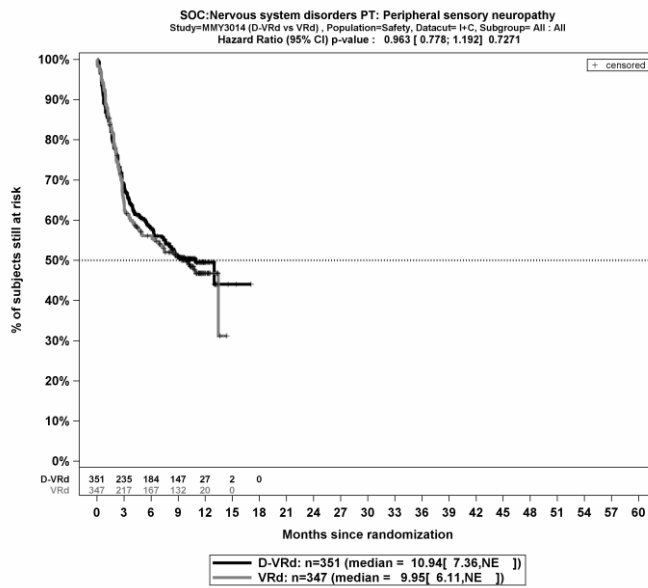
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



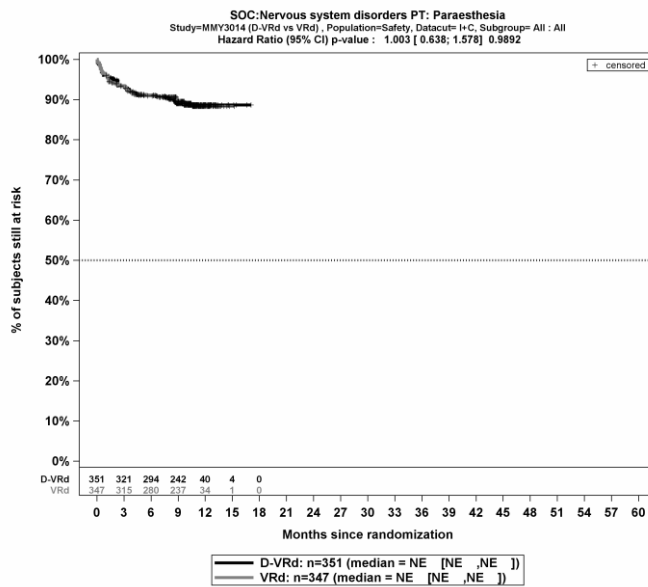
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Lymphopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



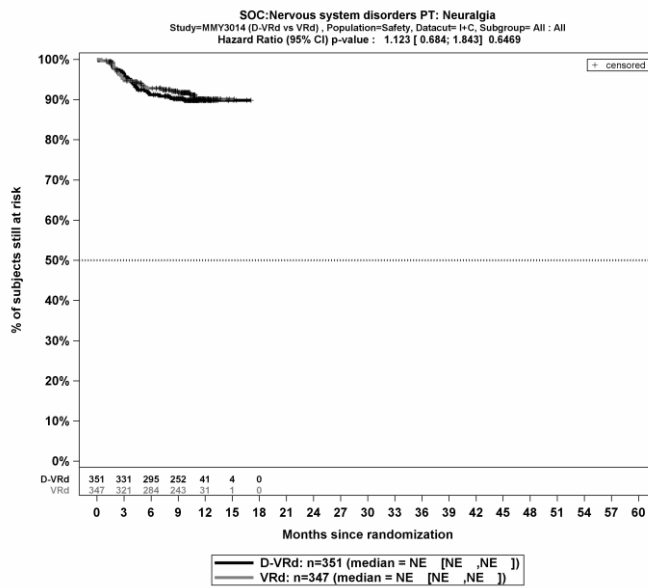
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



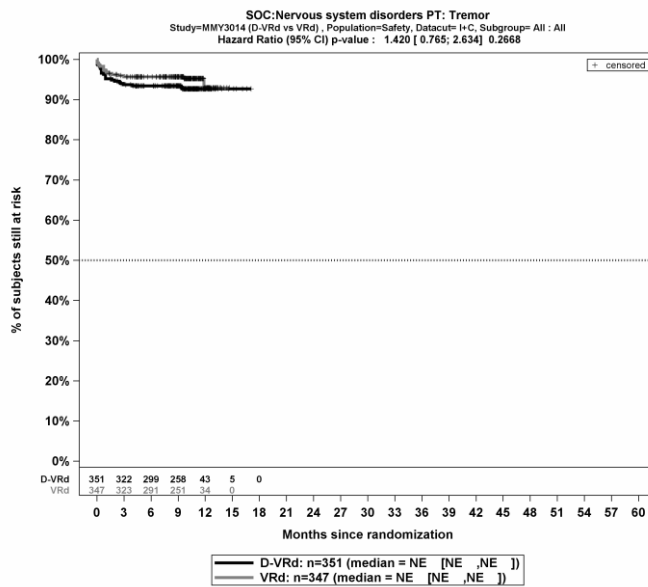
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



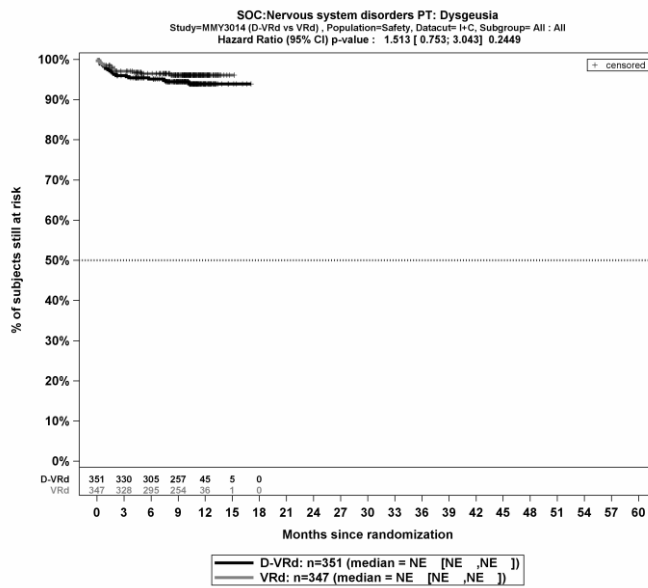
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Parästhesie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



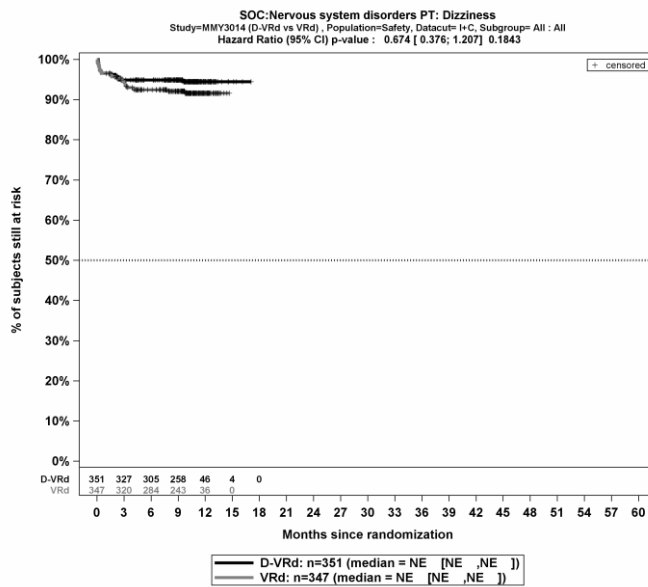
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Neuralgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



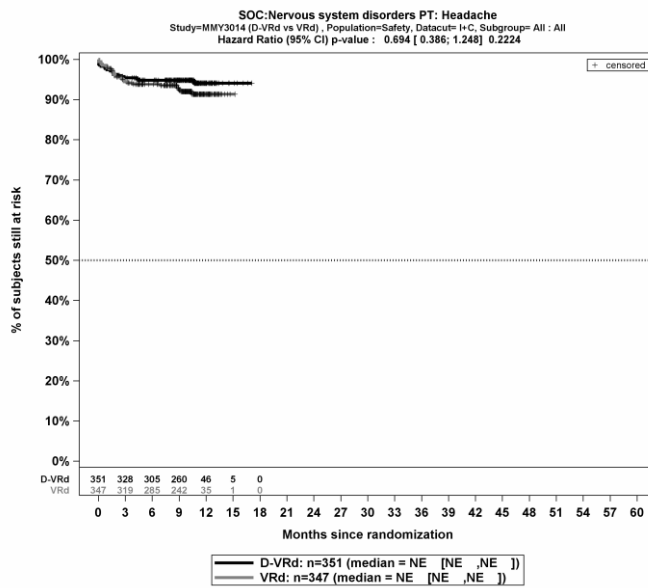
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tremor, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



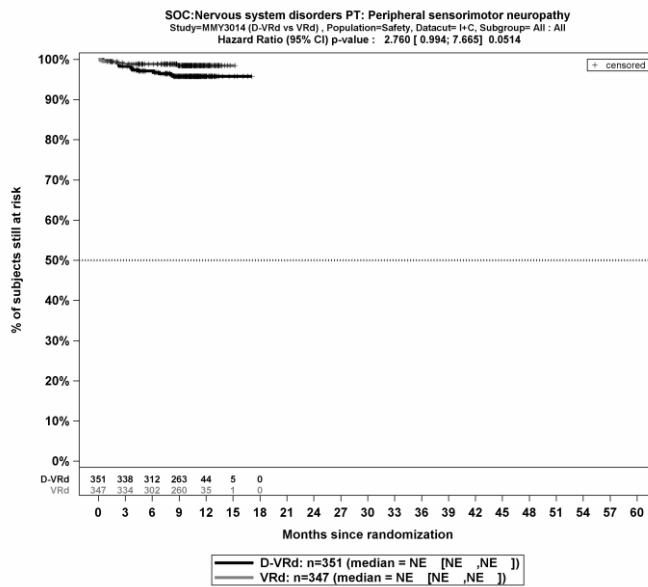
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Geschmacksstörung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



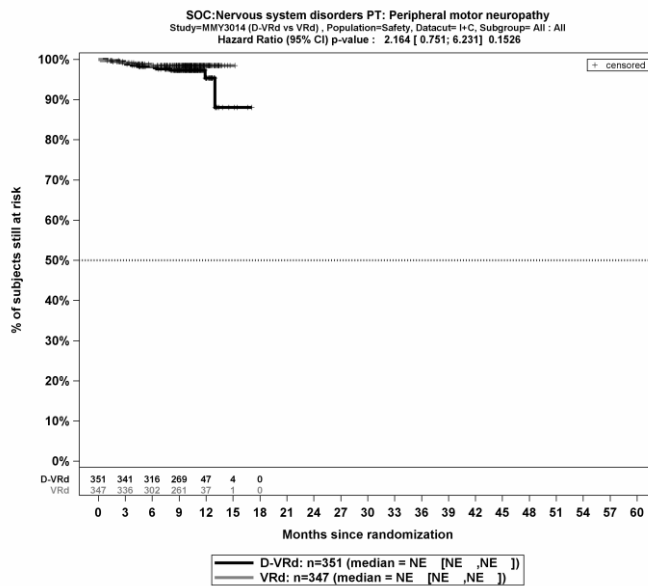
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schwindelgefühl, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



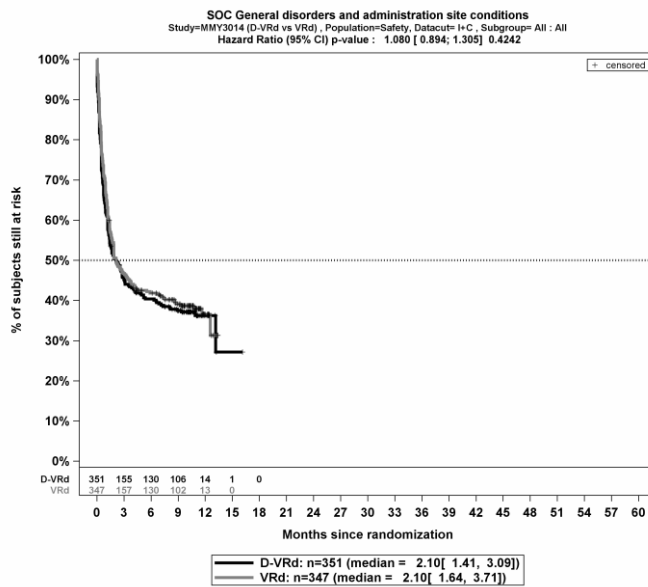
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Kopfschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



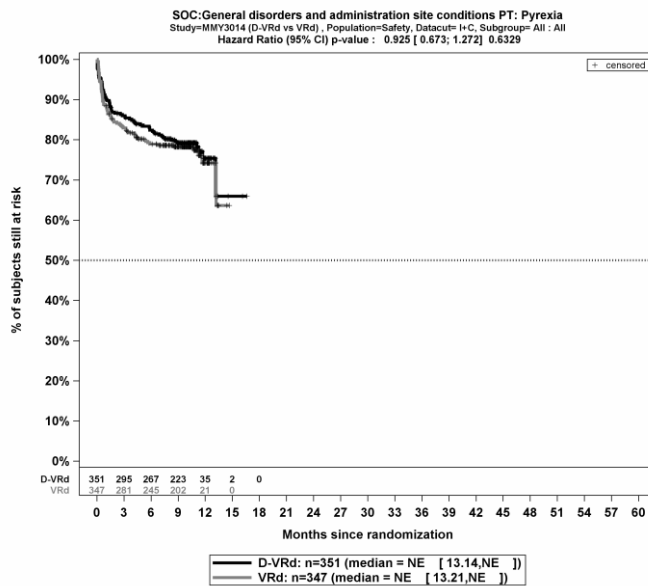
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere sensomotorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



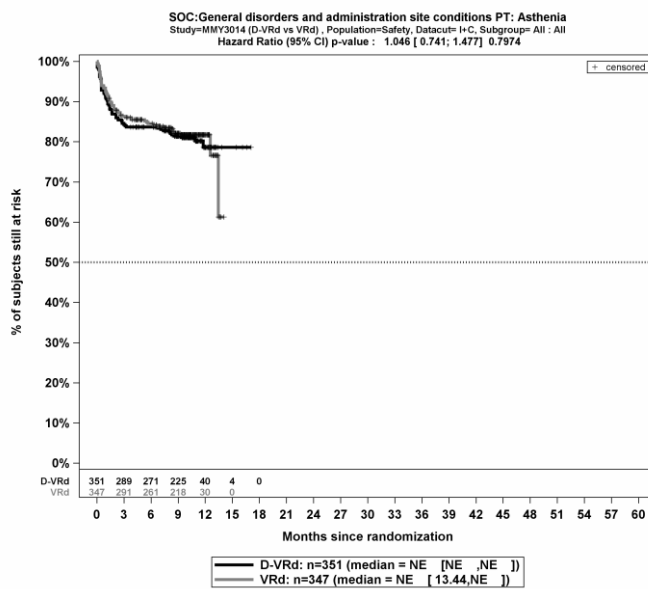
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Periphere motorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



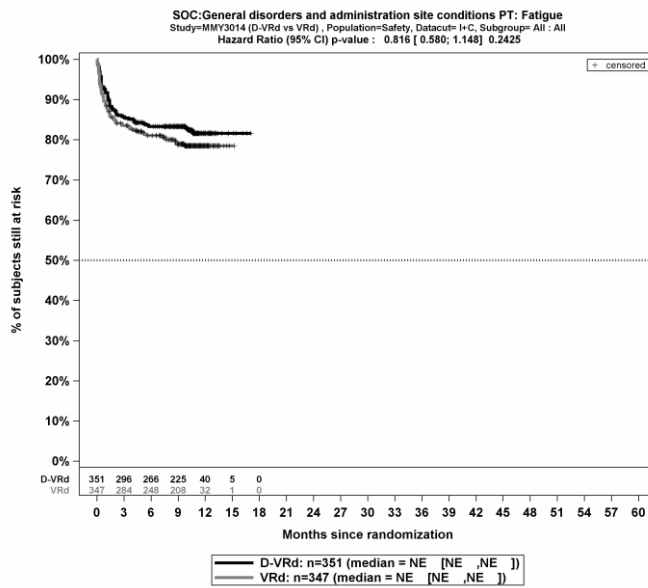
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



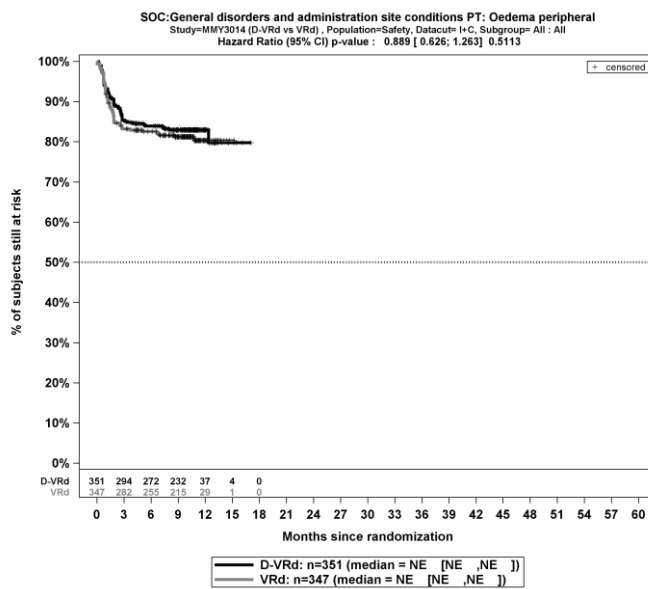
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Fieber, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



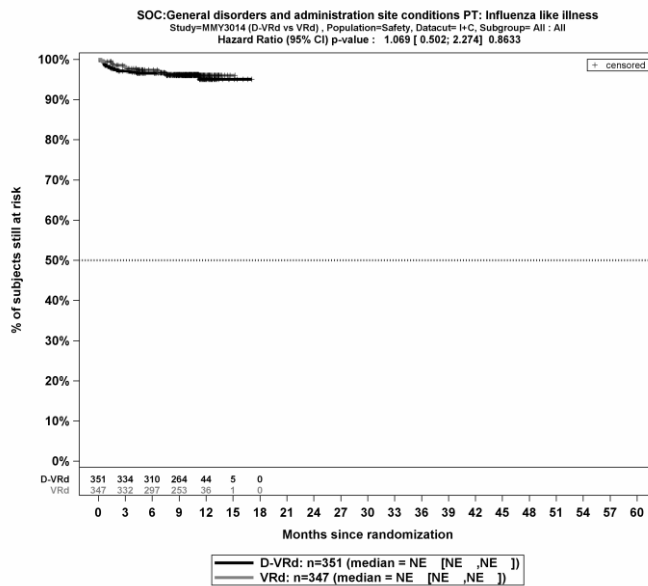
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Asthenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



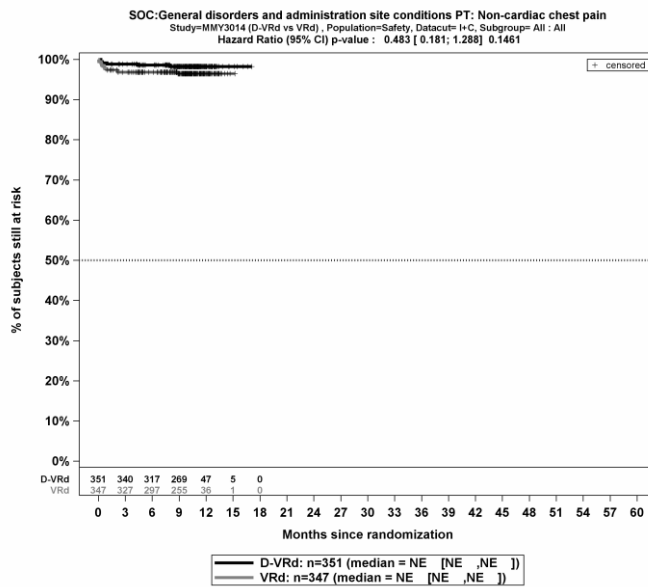
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ermüdung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



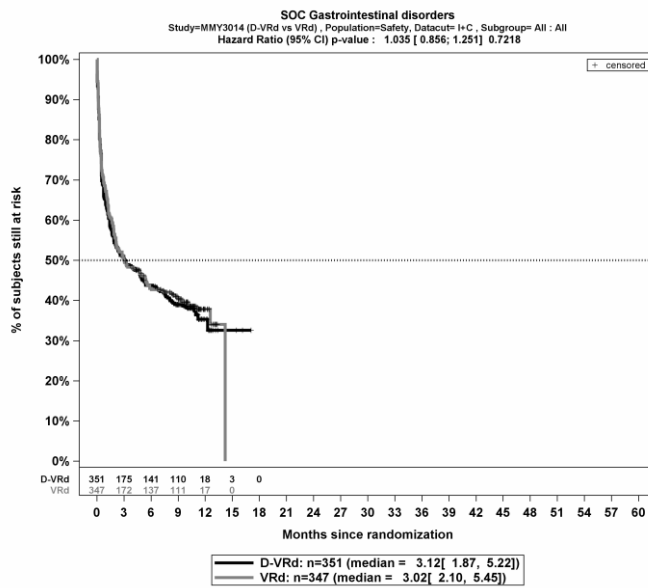
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ödem peripher, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



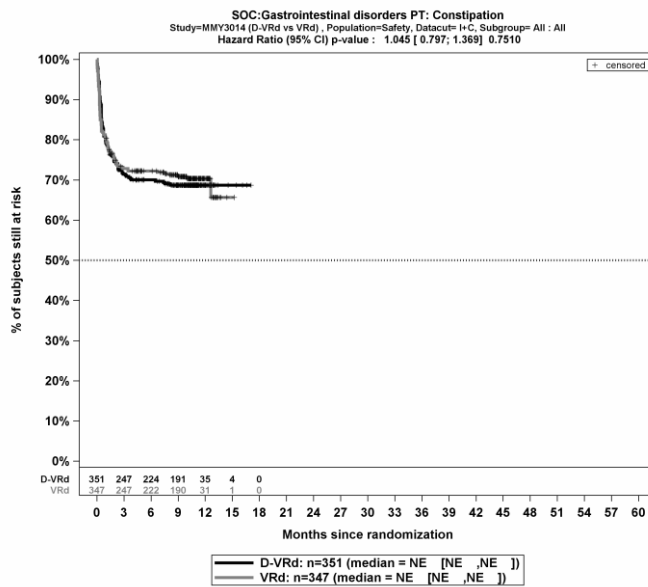
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Grippeähnliche Erkrankung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



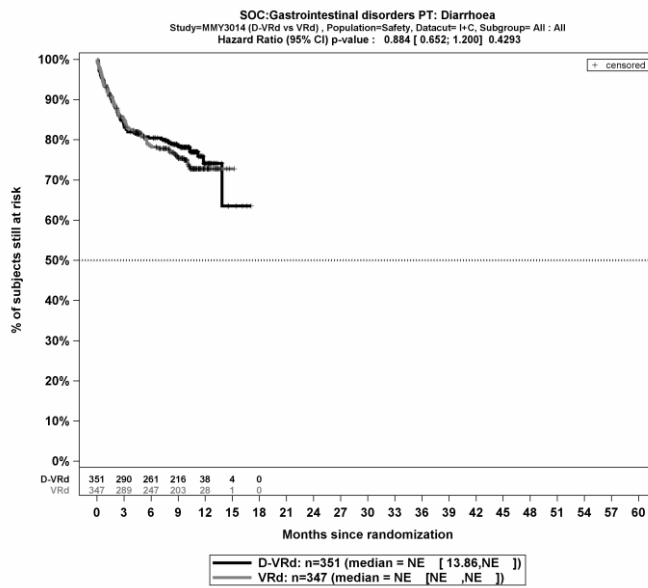
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



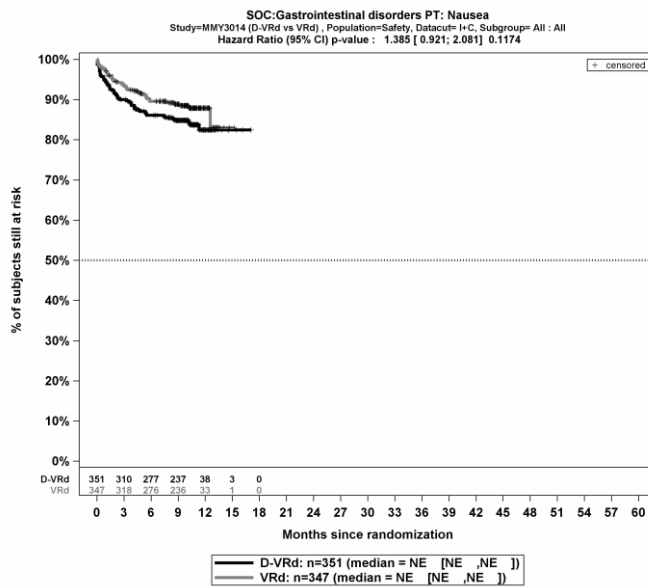
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



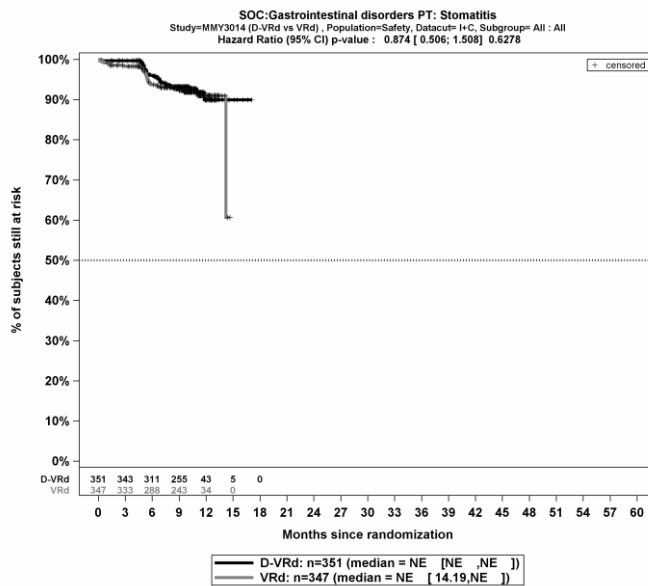
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Obstipation, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



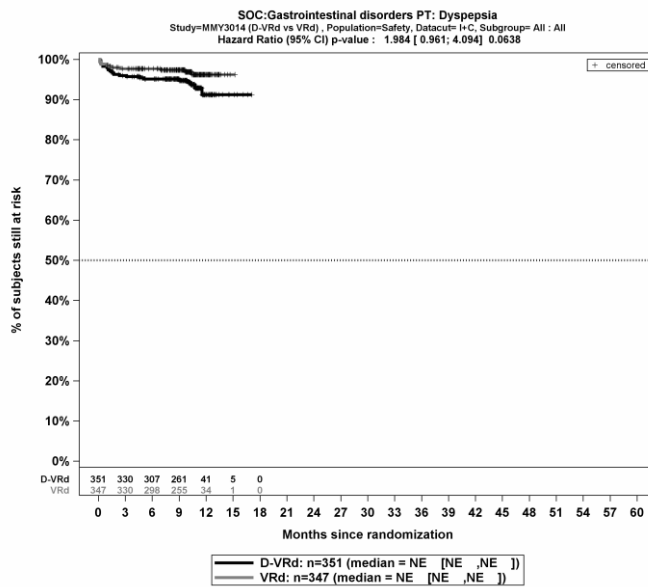
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



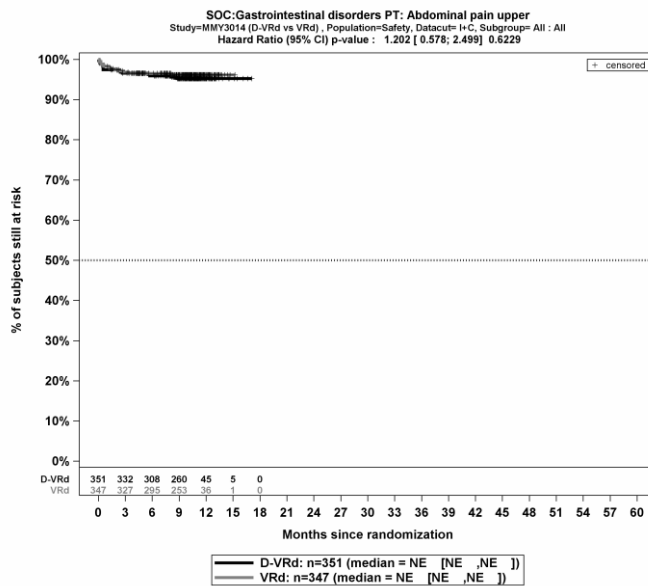
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Übelkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



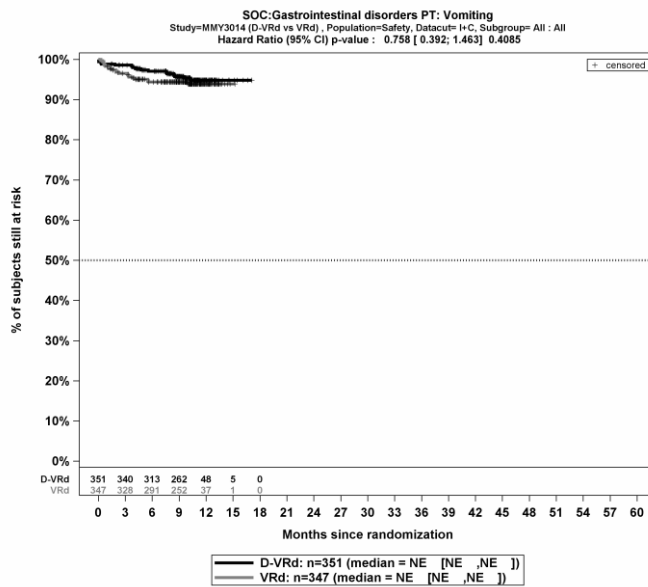
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Stomatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



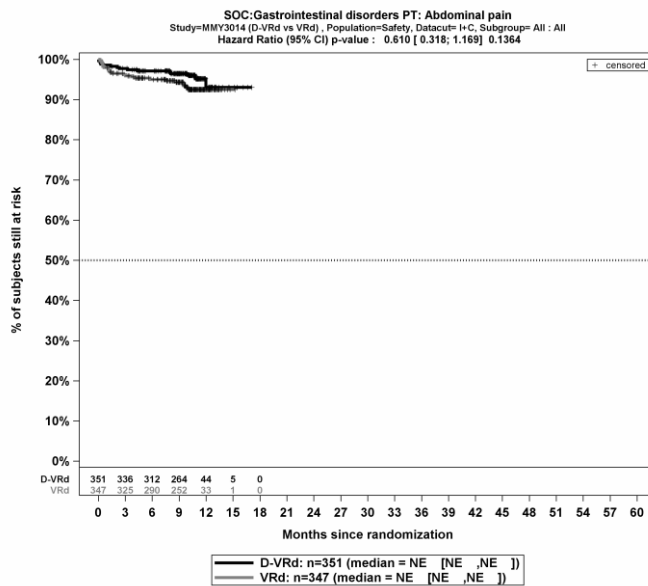
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dyspepsie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



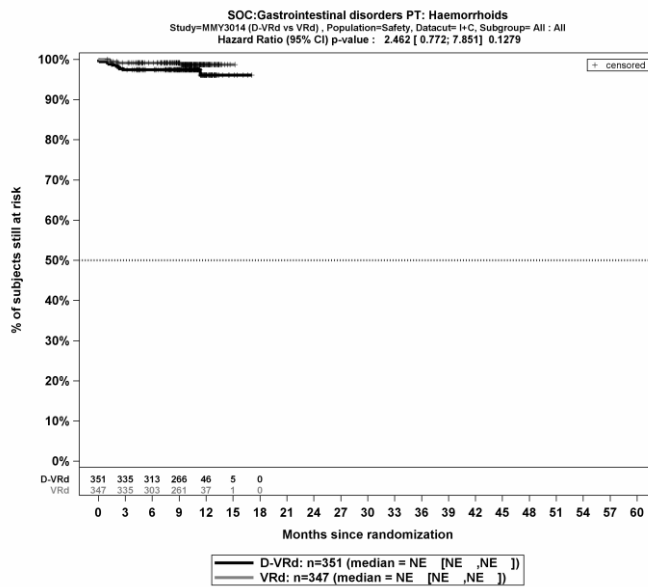
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen Oberbauch, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



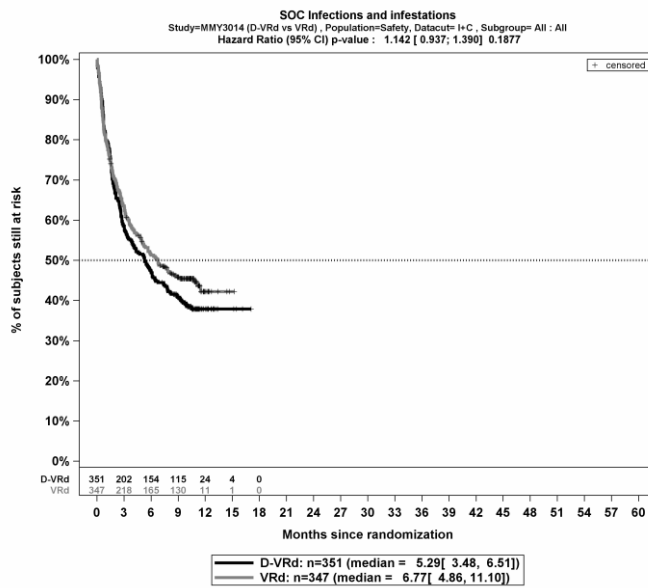
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Erbrechen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



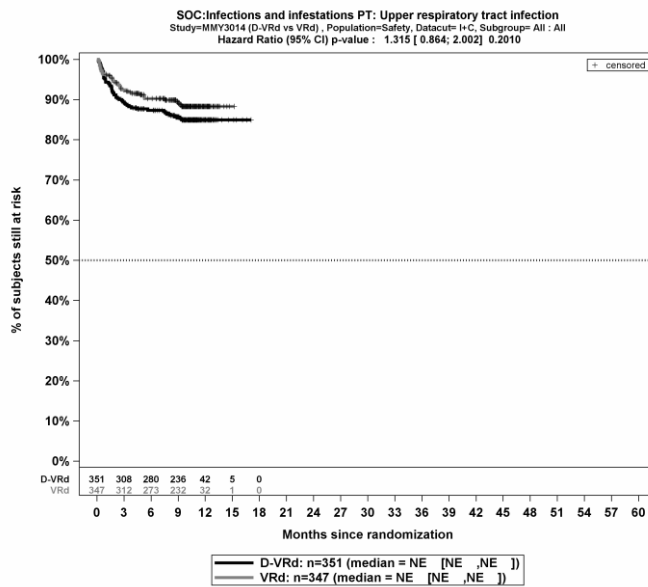
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Abdominalschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



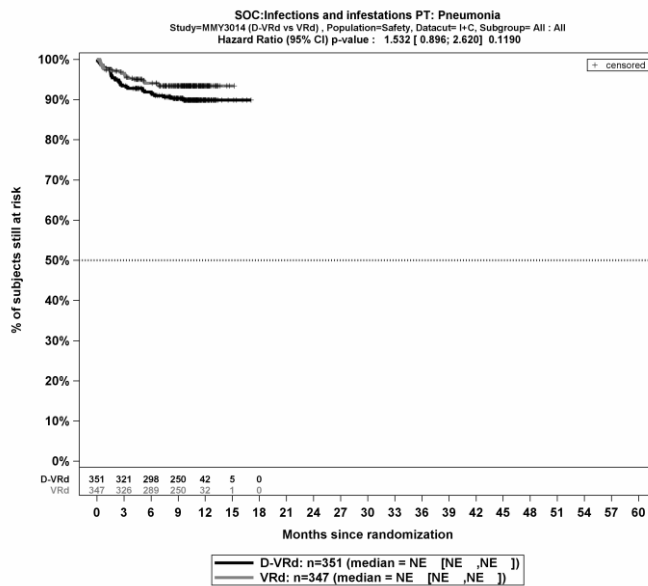
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hämorrhoiden, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



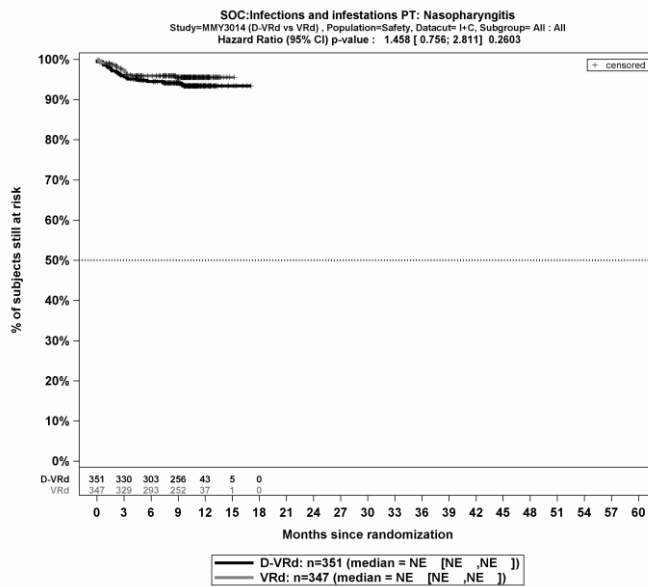
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



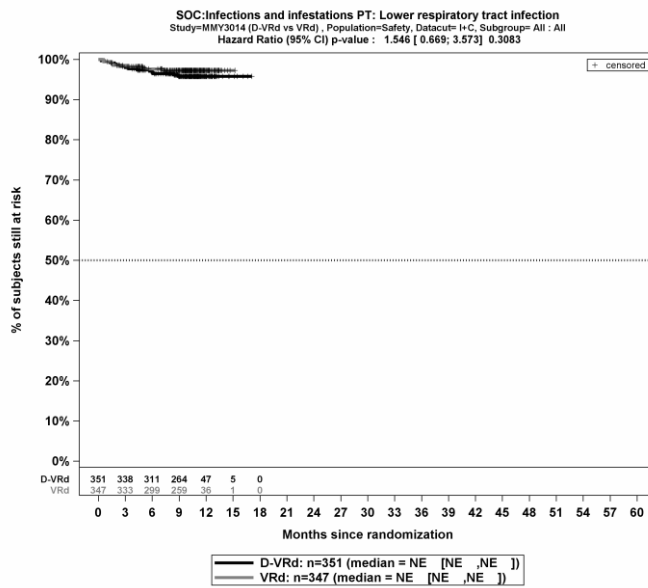
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Infektion der oberen Atemwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



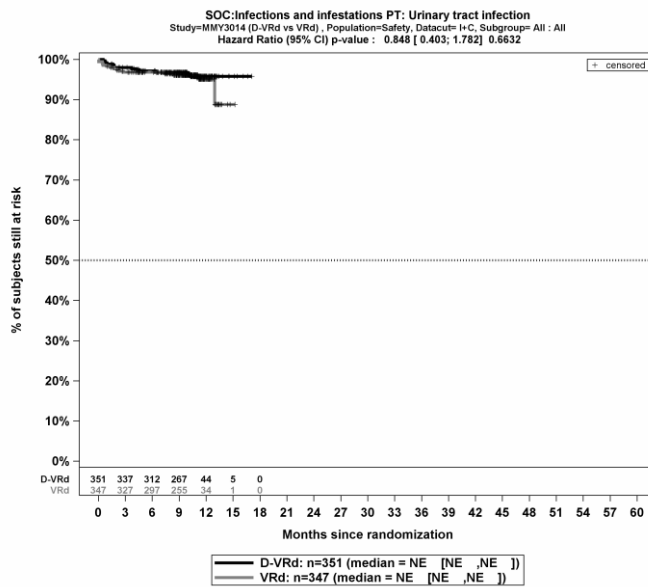
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Pneumonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



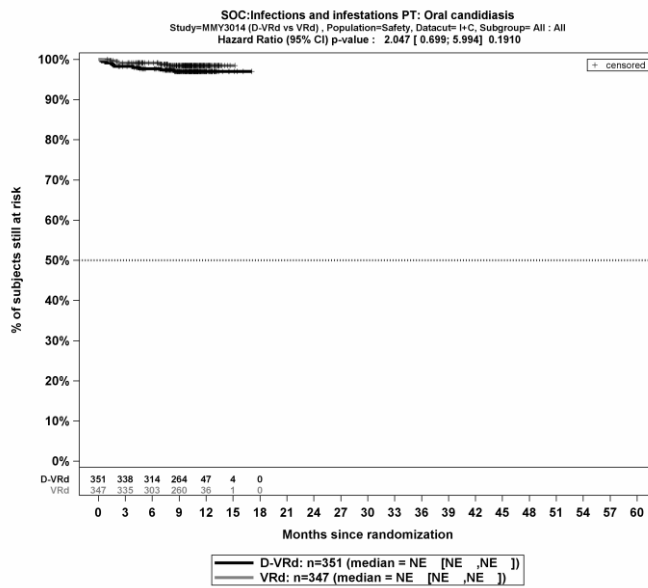
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Nasopharyngitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



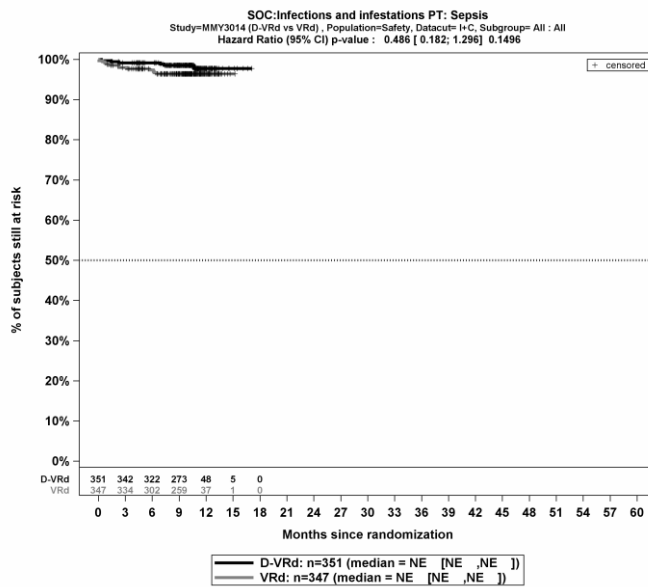
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Infektion der unteren Atemwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



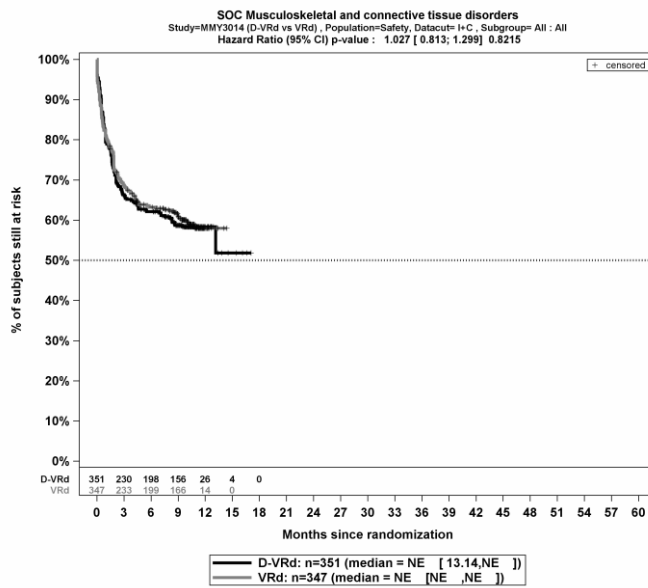
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Harnwegsinfektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



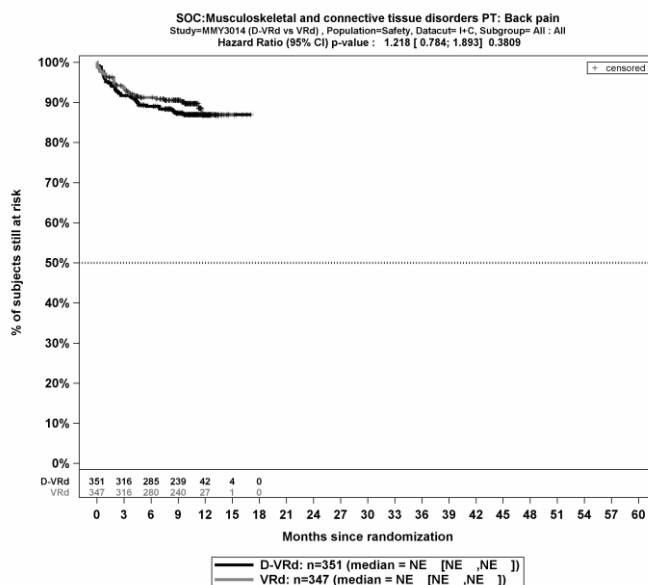
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Orale Candidose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



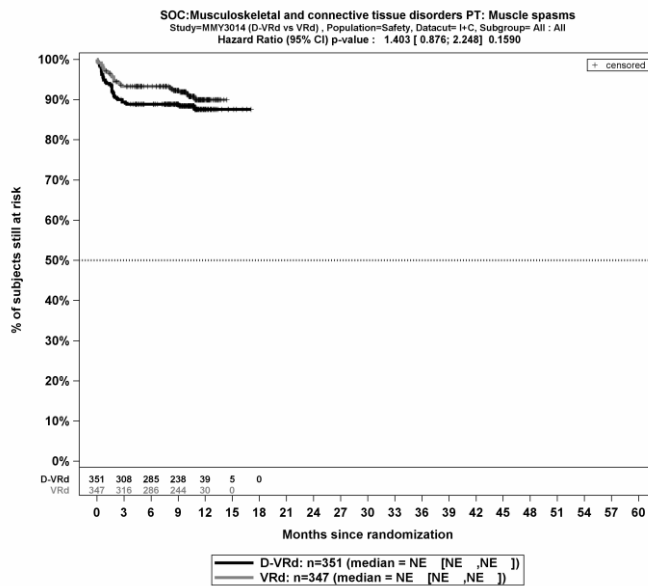
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



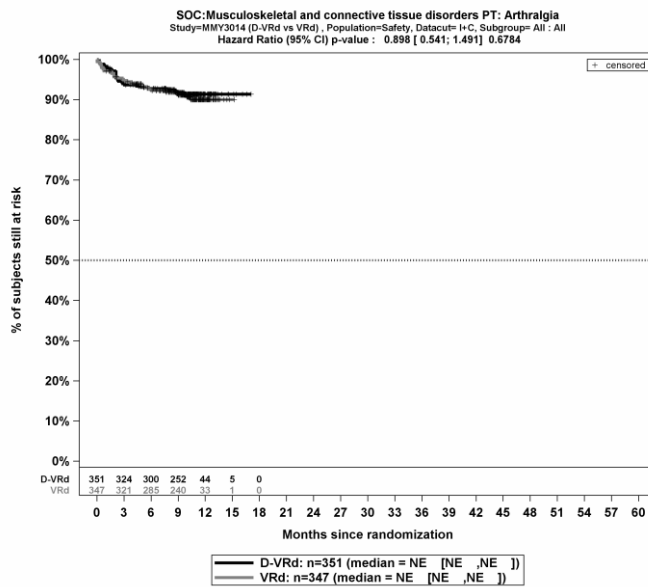
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



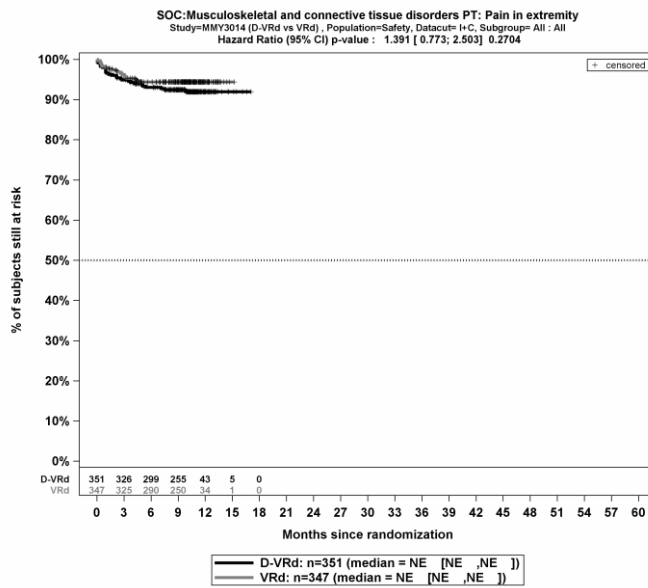
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Rückenschmerzen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



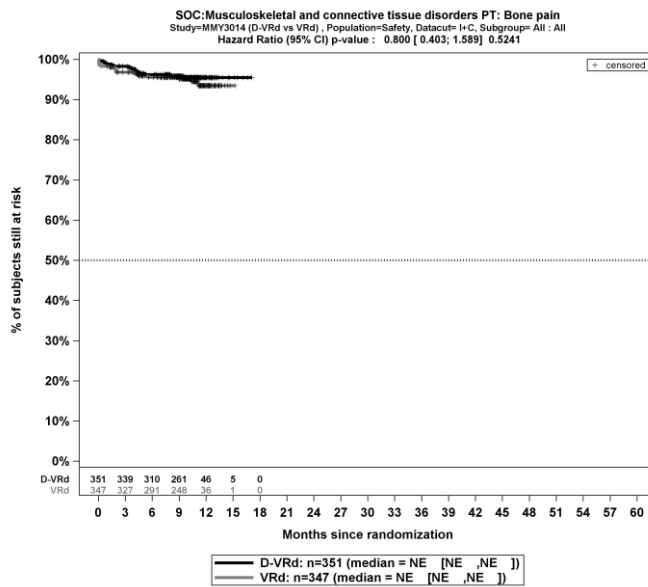
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Muskelspasmen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



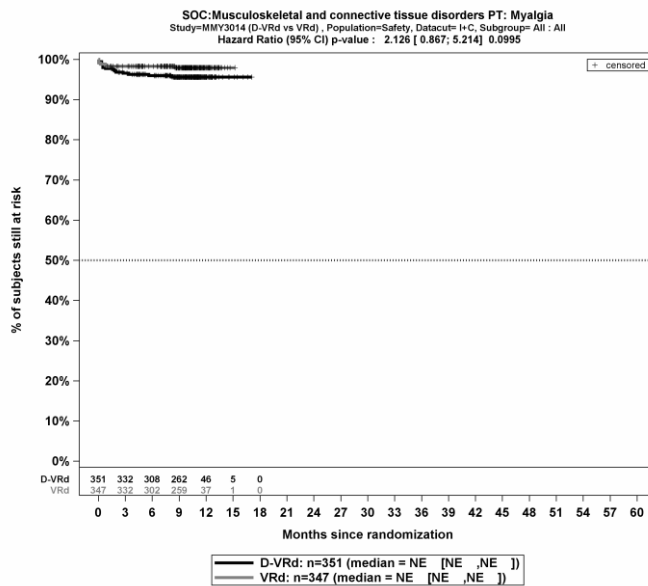
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Arthralgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



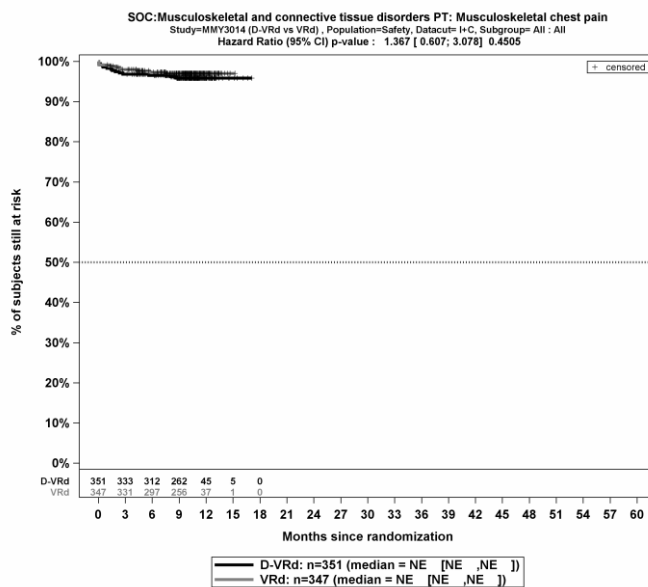
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerz in einer Extremität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



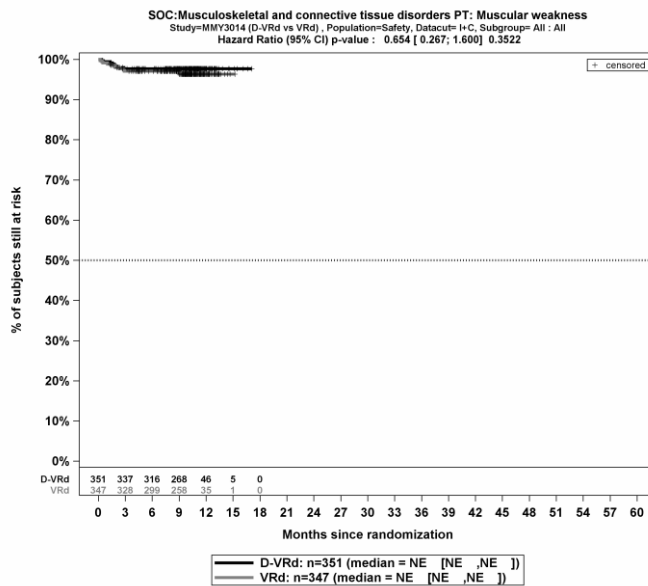
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Knochenschmerzen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



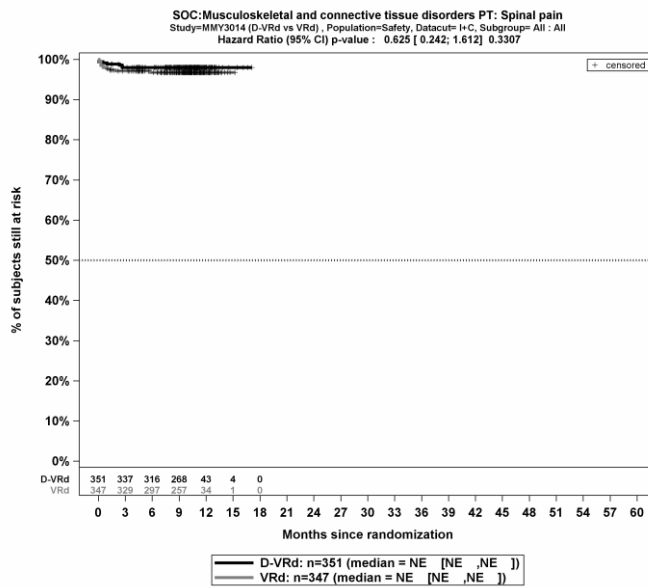
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Myalgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



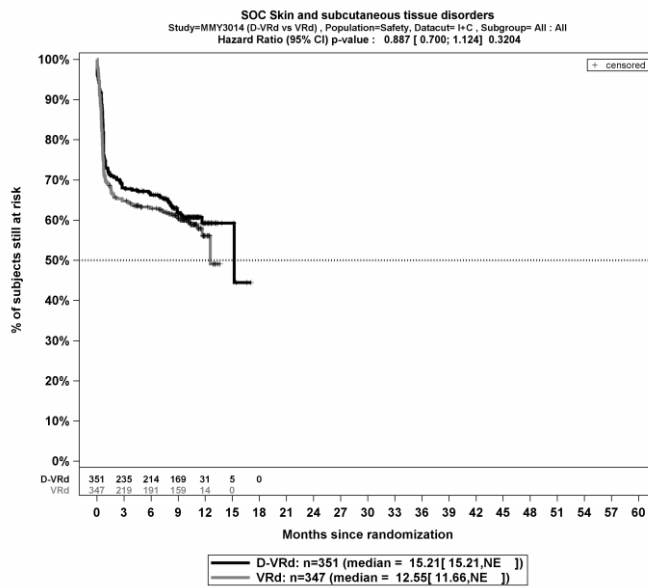
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



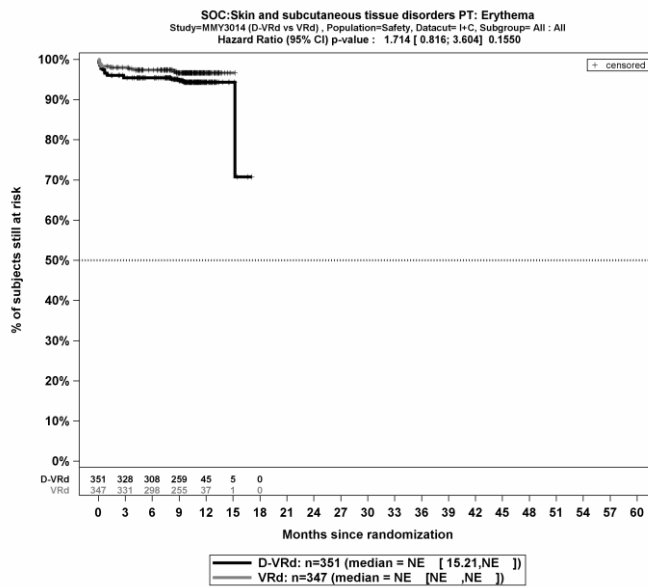
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Muskuläre Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



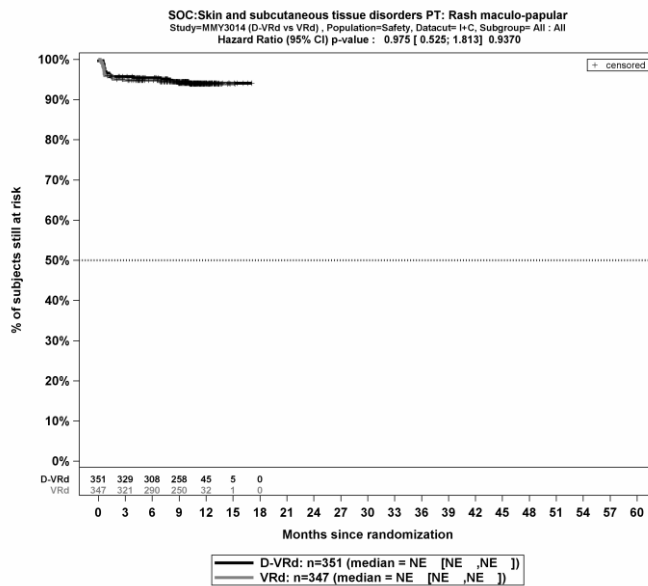
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Wirbelsäulenschmerz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



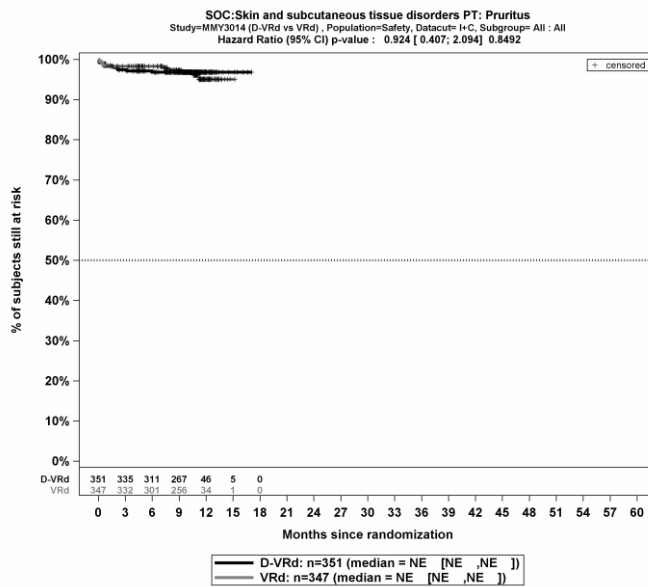
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



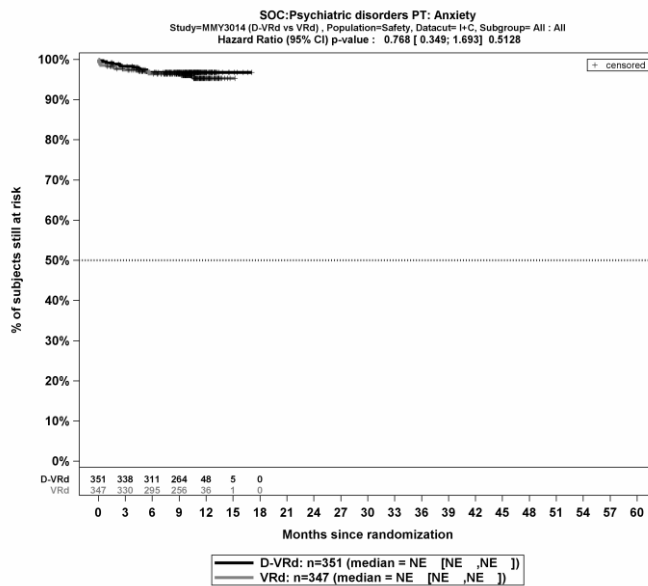
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Erythem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



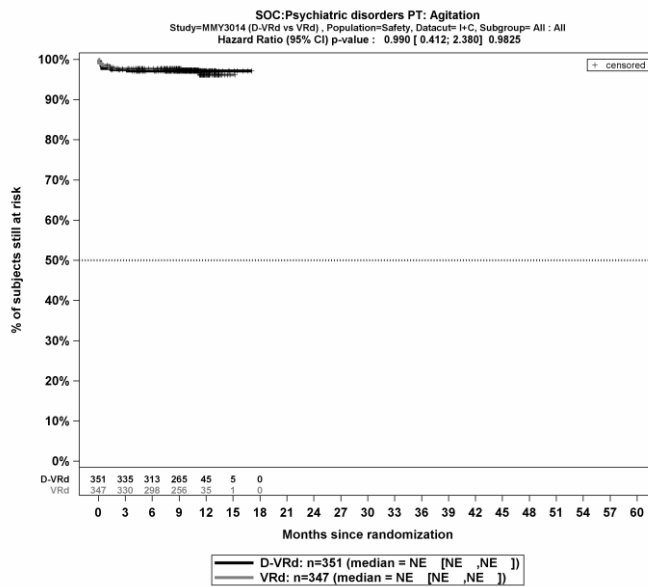
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Ausschlag makulo-papulös, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



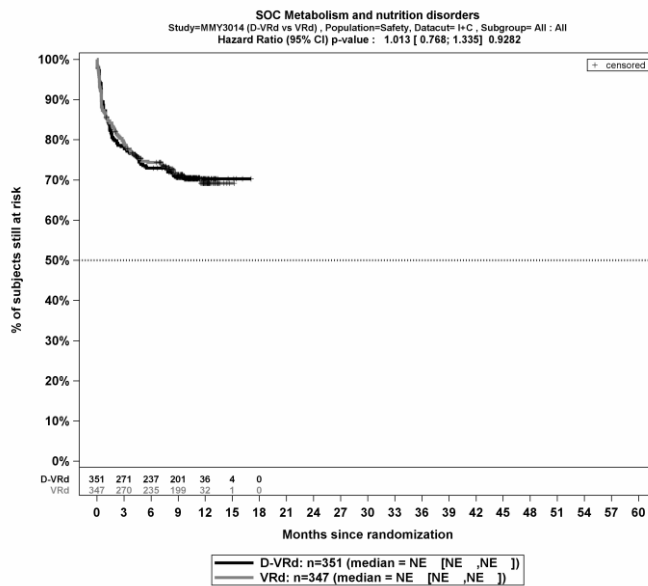
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Pruritus, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



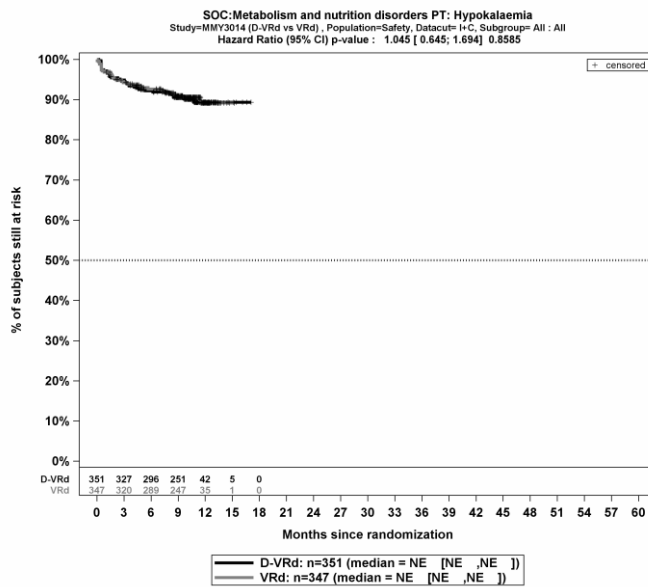
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Angst, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



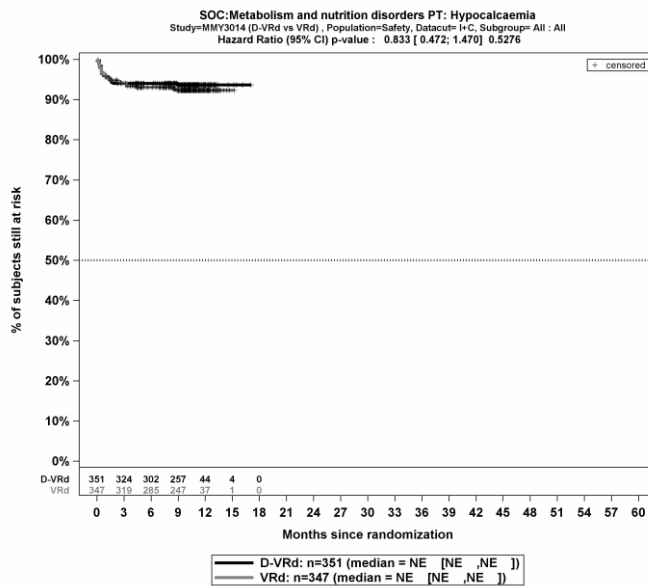
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Agitiertheit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



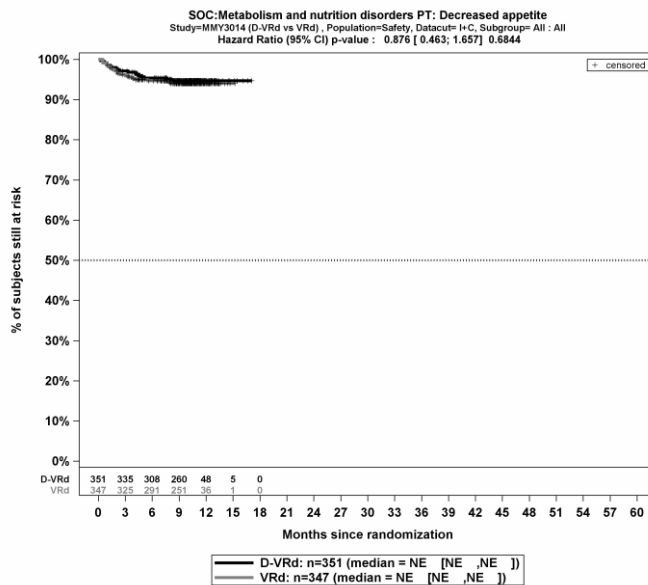
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



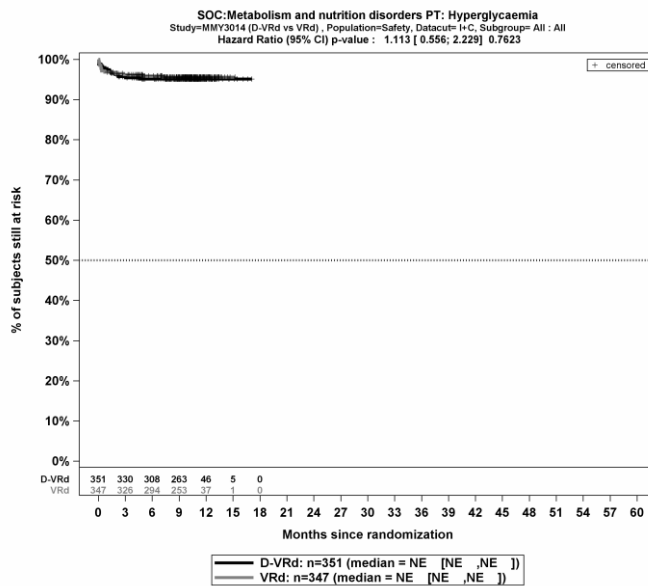
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypokaliämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



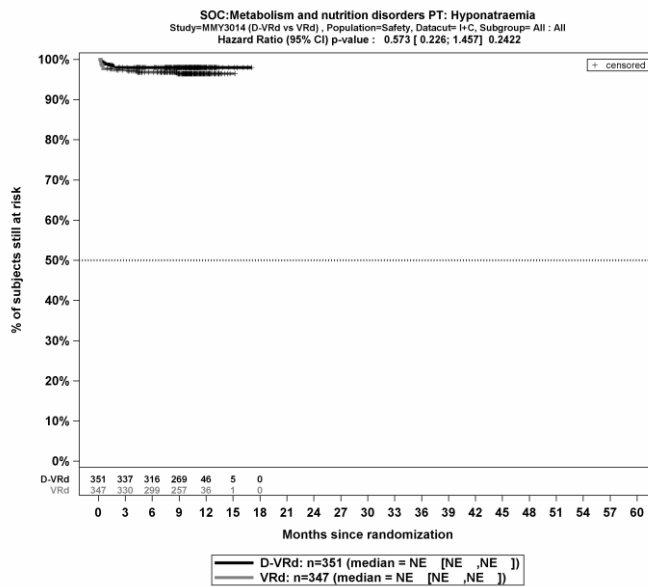
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypokalzämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



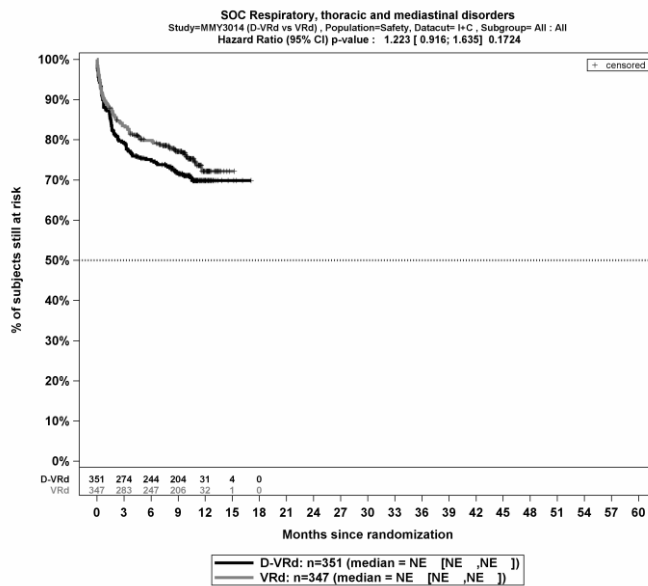
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Appetit vermindert, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



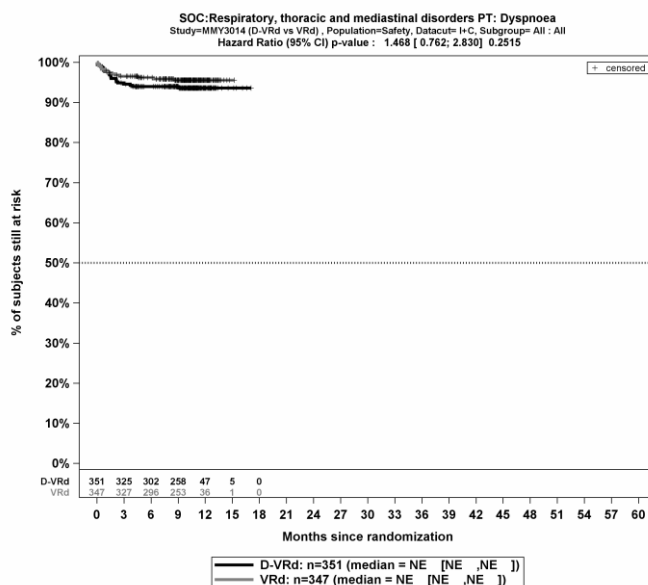
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hyperglykämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



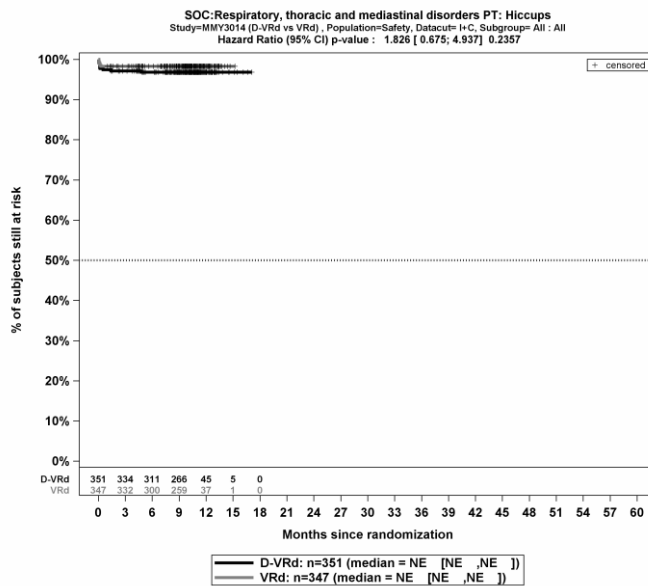
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hyponatriämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



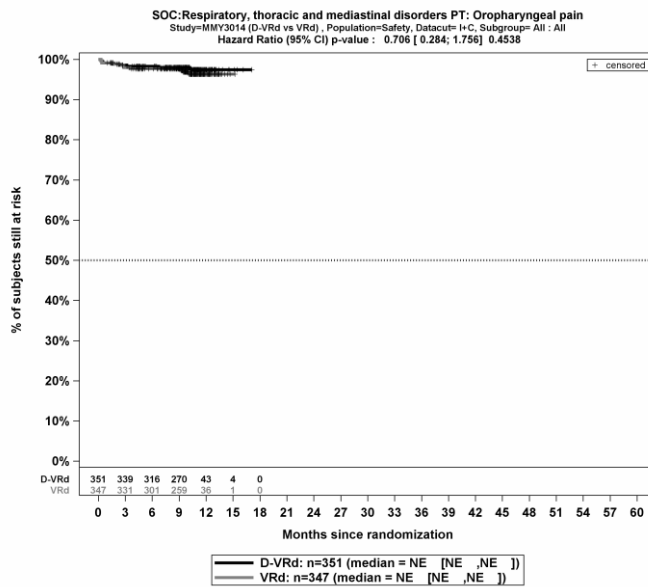
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



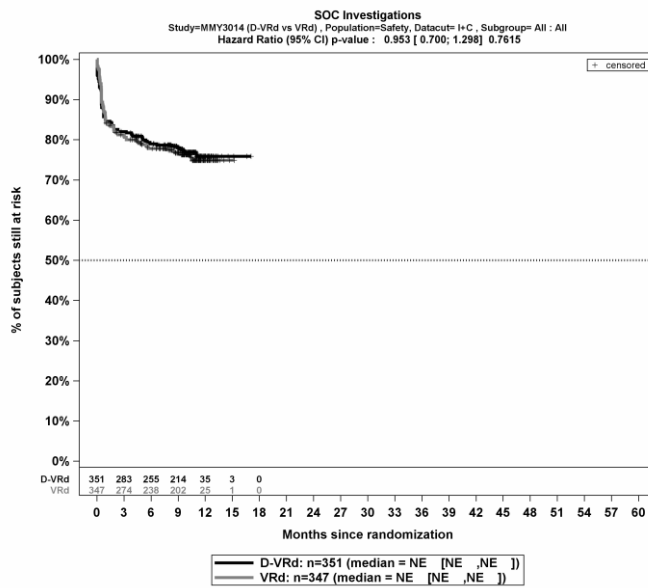
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Dyspnoe, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



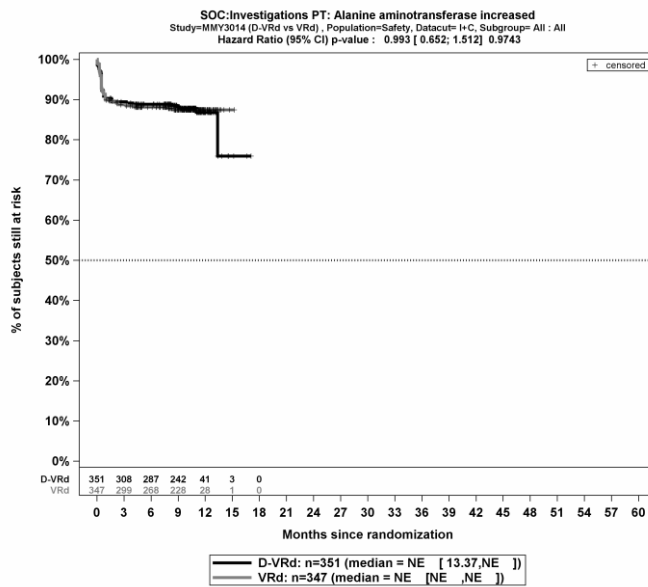
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schluckauf, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



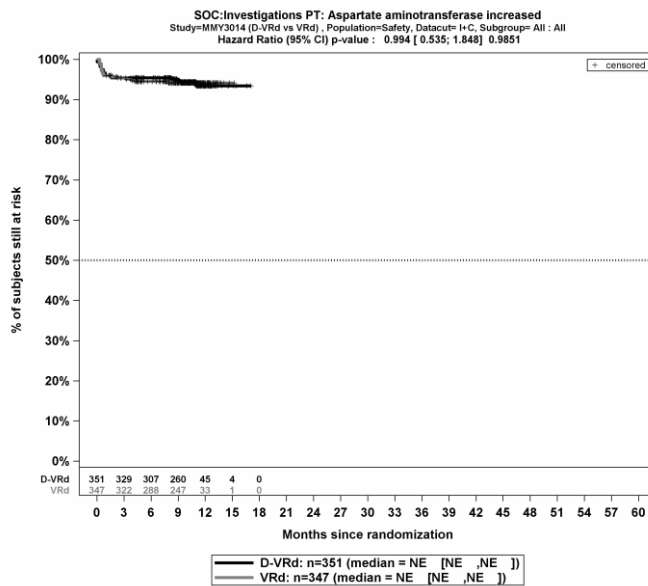
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Schmerzen im Oropharynx, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



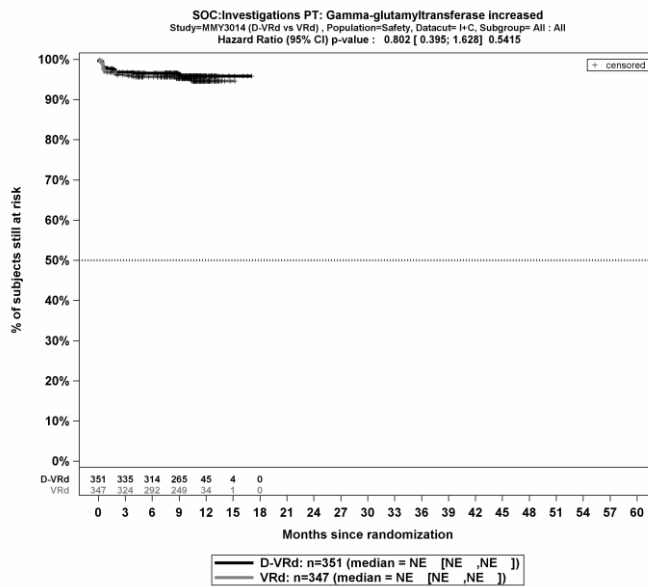
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



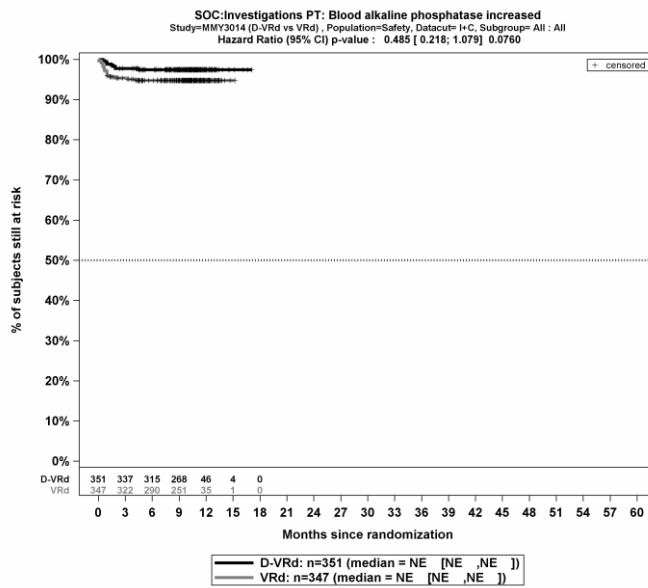
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



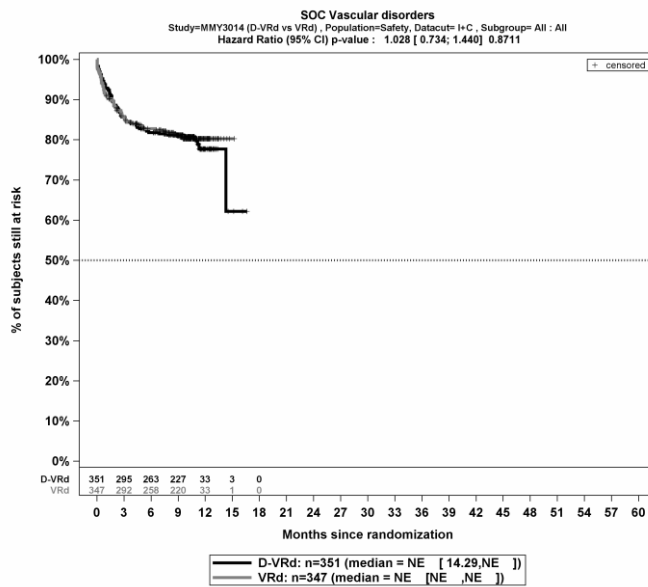
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Aspartataminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



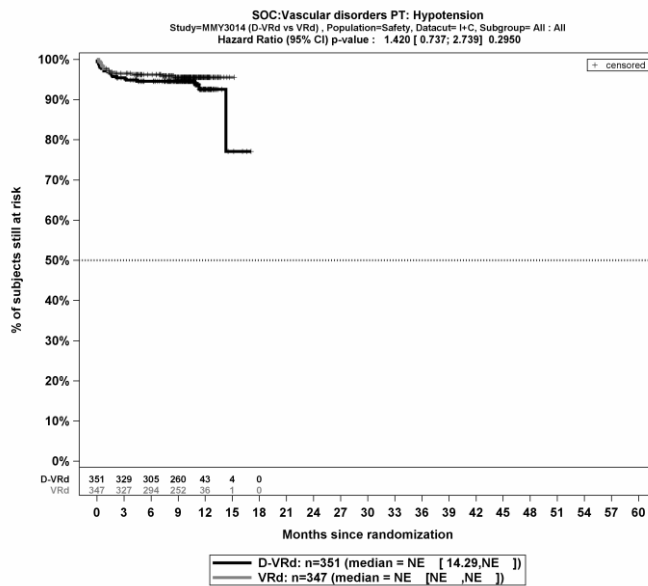
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



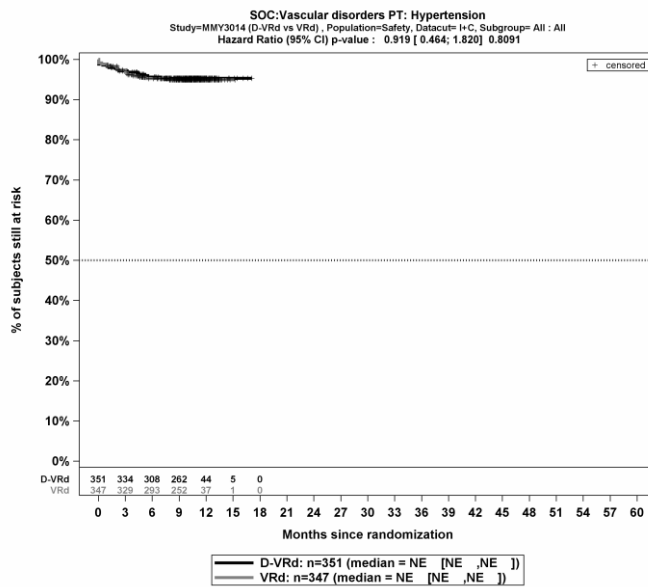
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



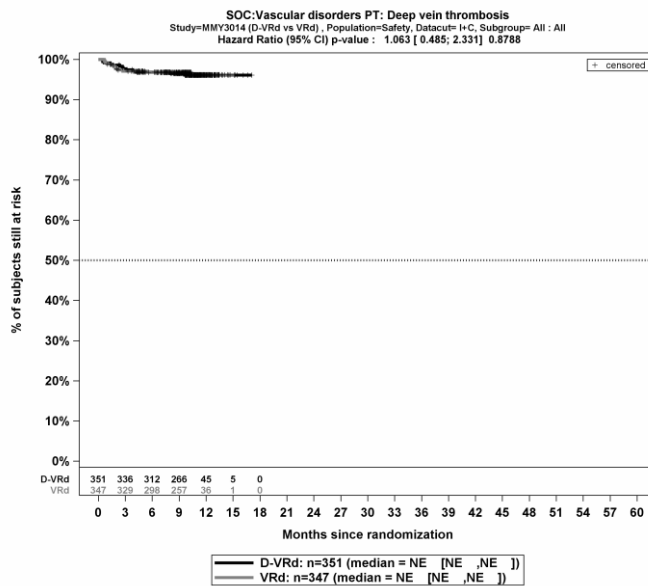
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



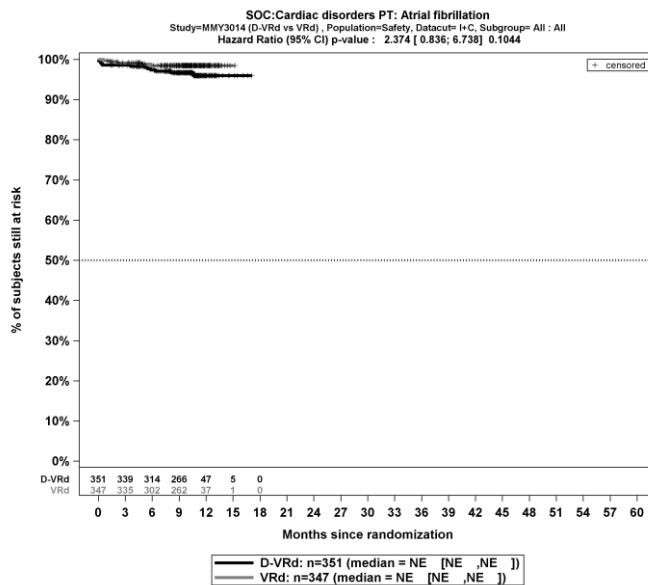
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypotonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



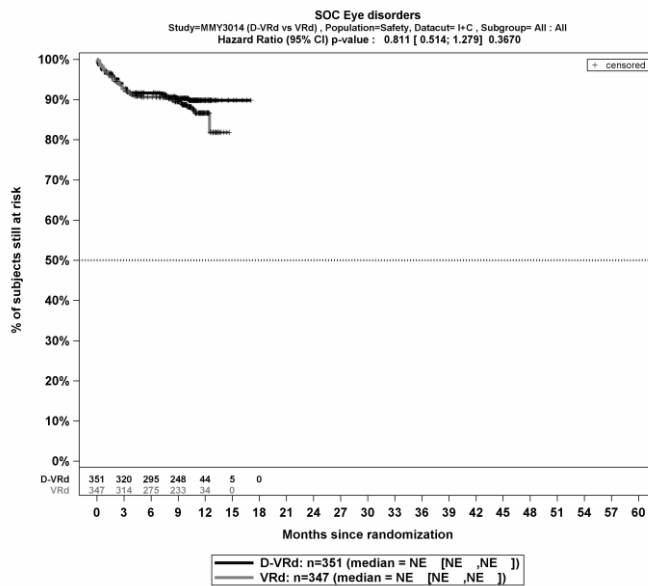
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypertonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



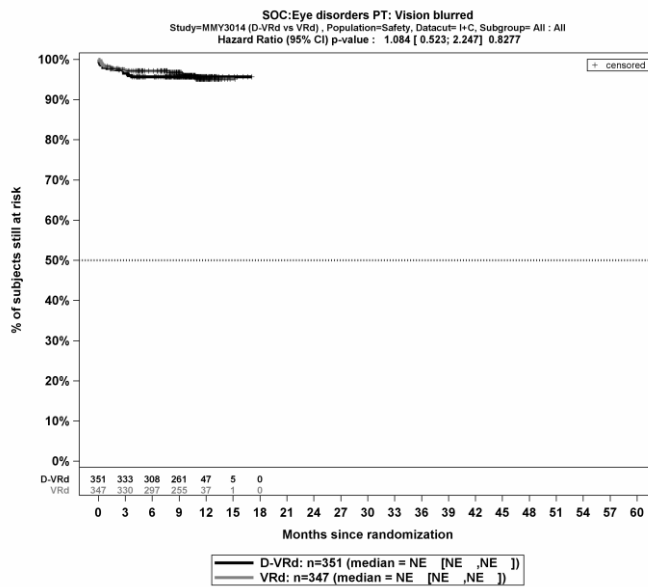
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Tiefe Beinvenenthrombose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



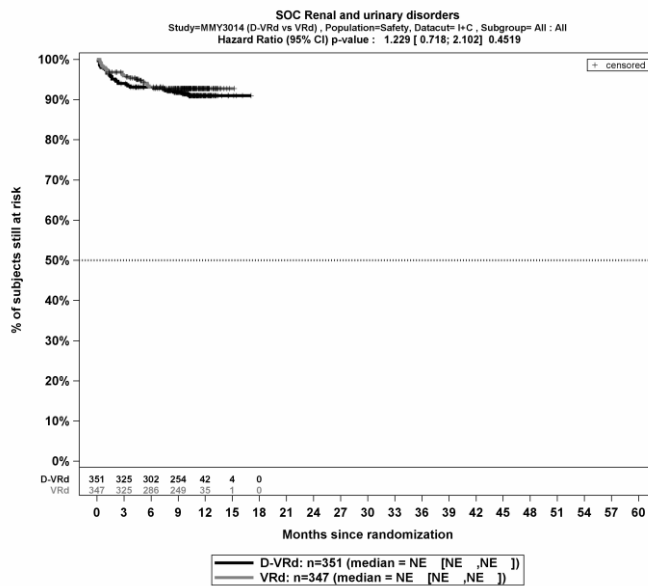
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Vorhofflimmern, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



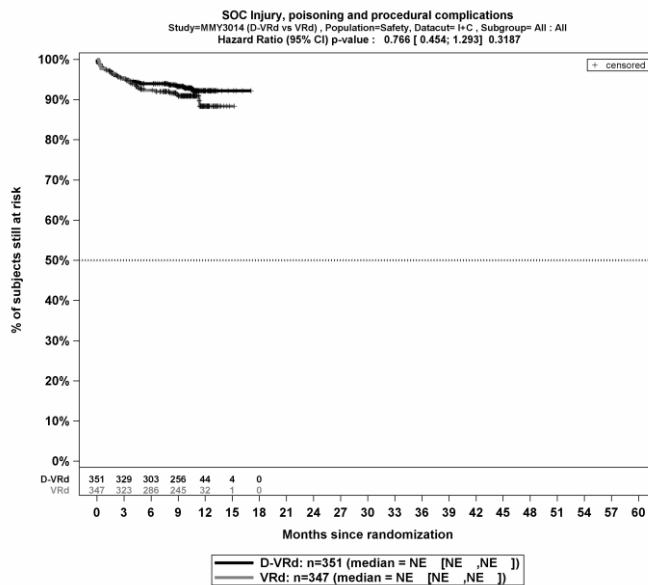
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Augenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



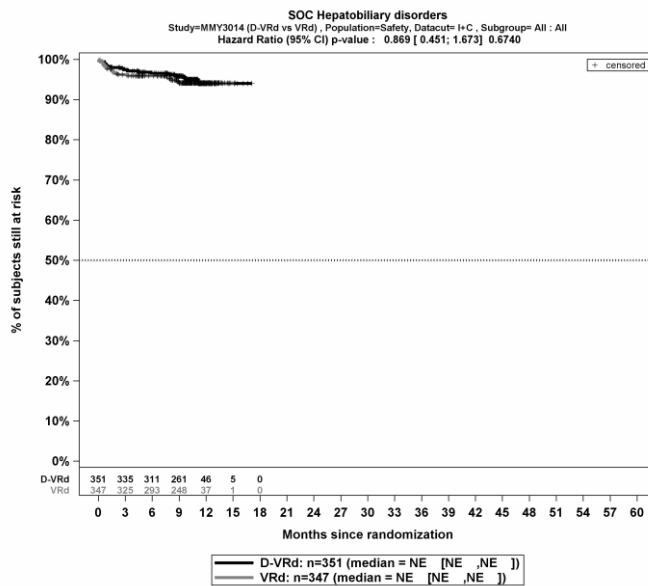
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Sehen verschwommen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



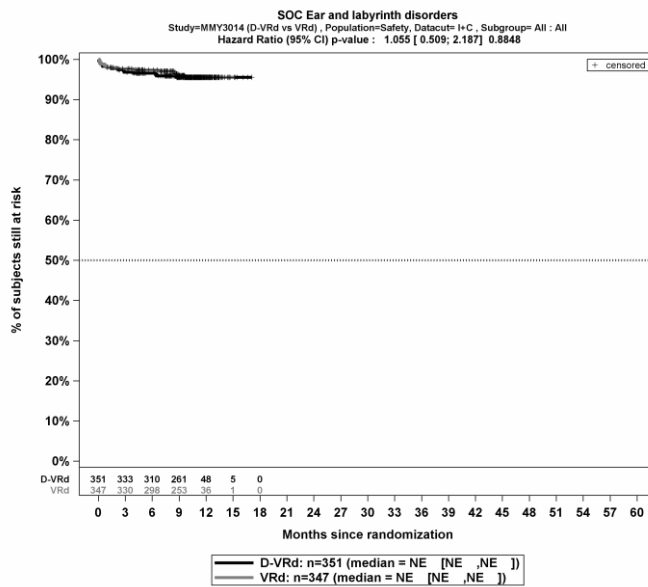
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



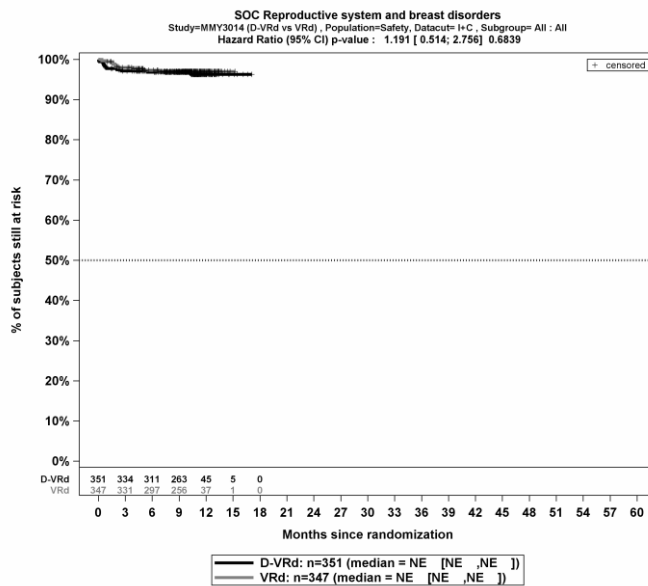
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



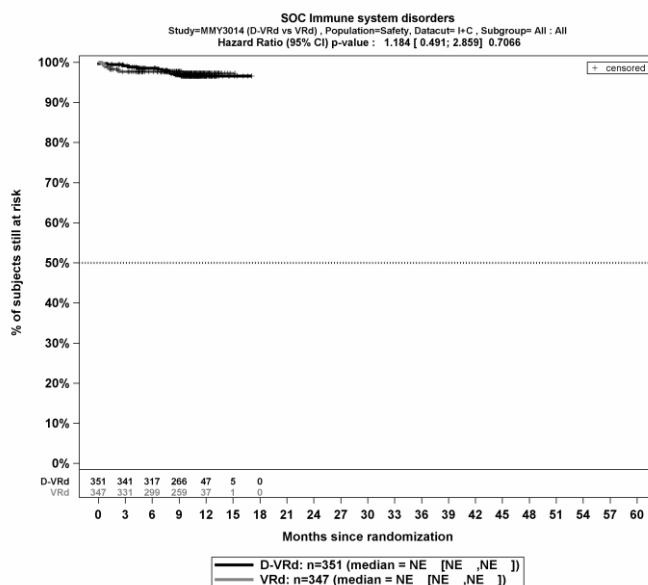
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



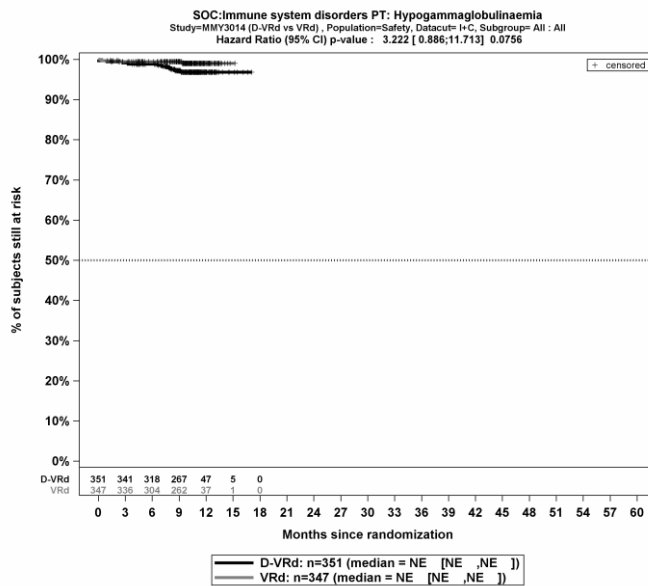
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

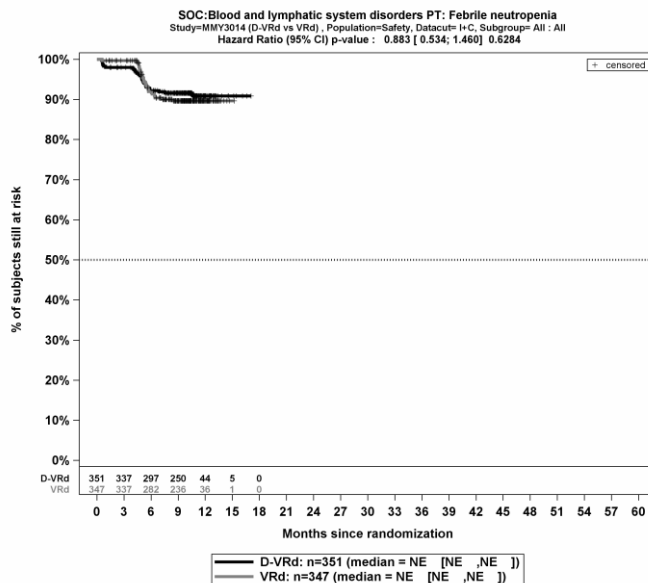


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, SOC Erkrankungen des Immunsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

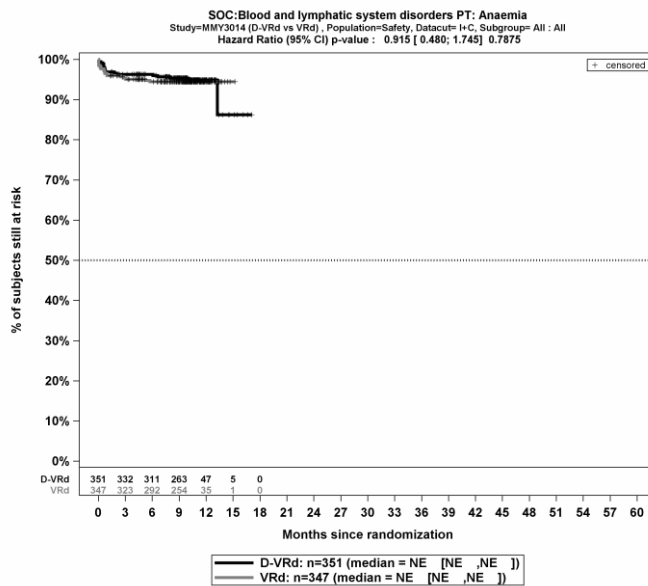


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt UE, PT Hypogammaglobulinämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

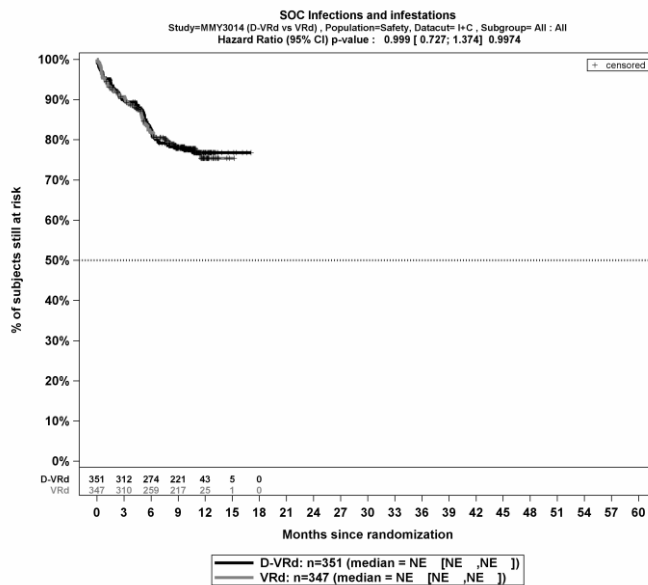
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)



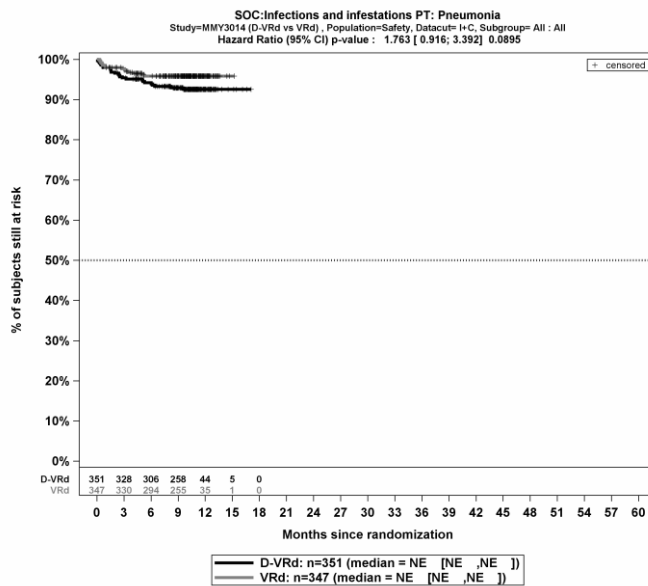
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



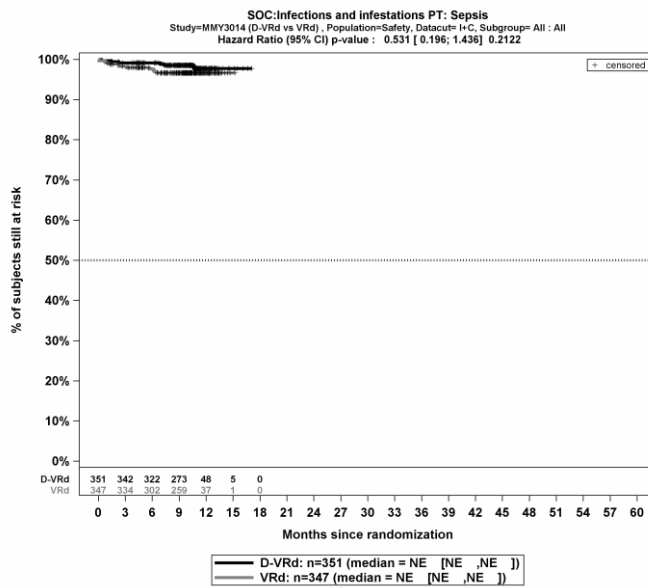
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Anämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



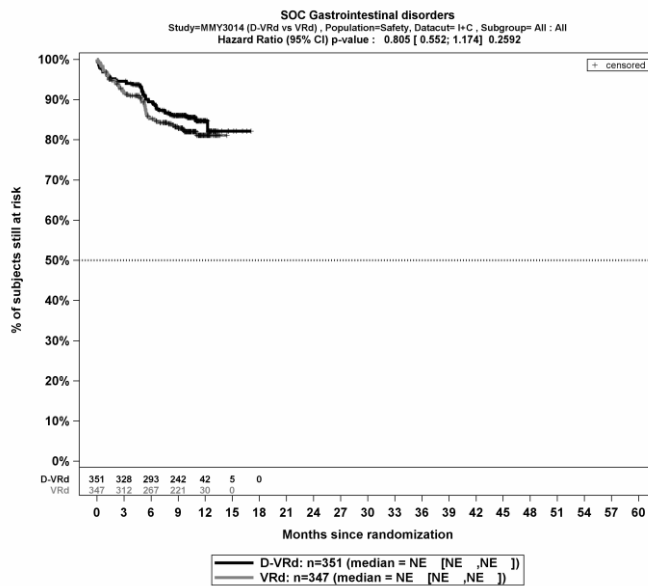
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



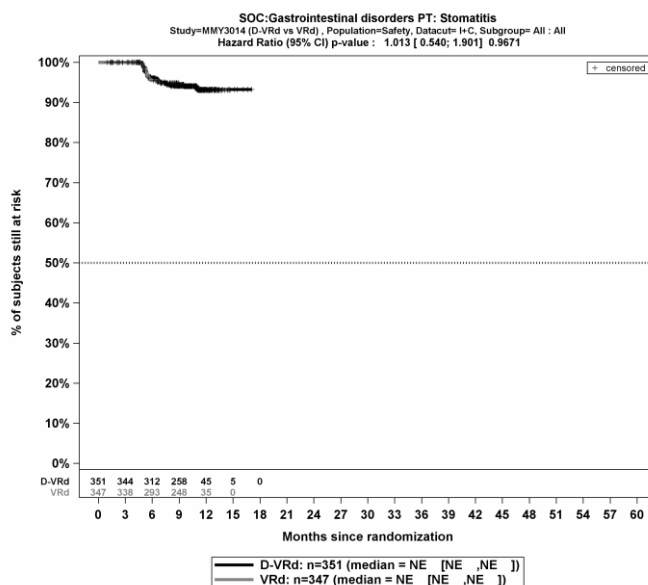
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Pneumonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



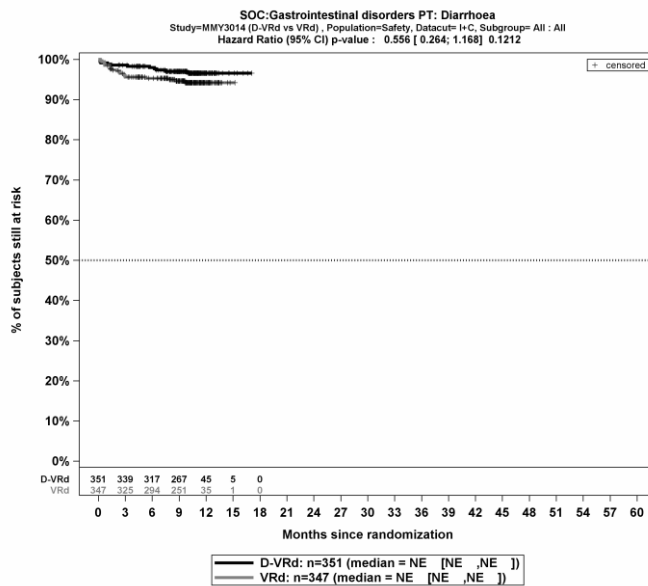
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



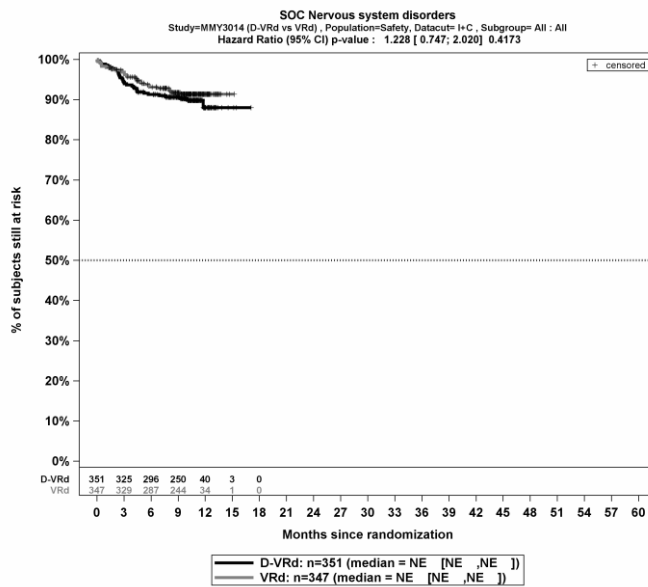
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



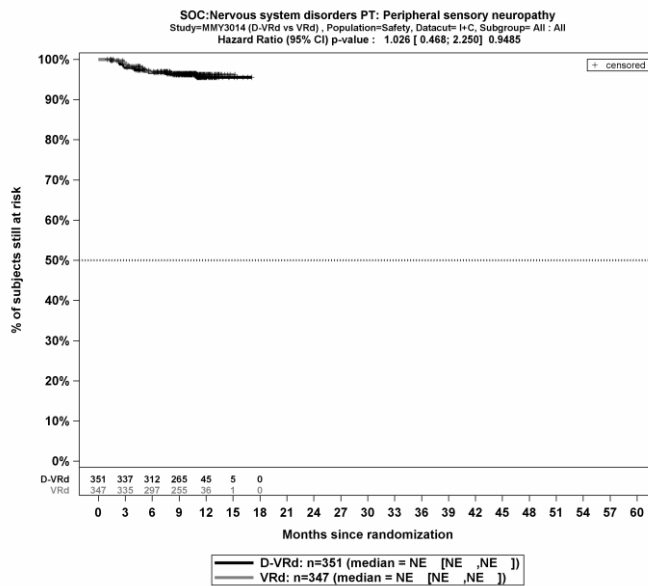
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Stomatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



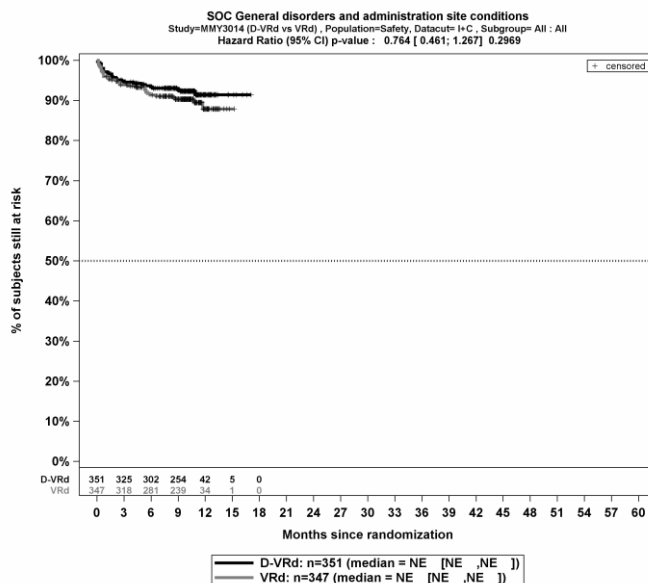
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



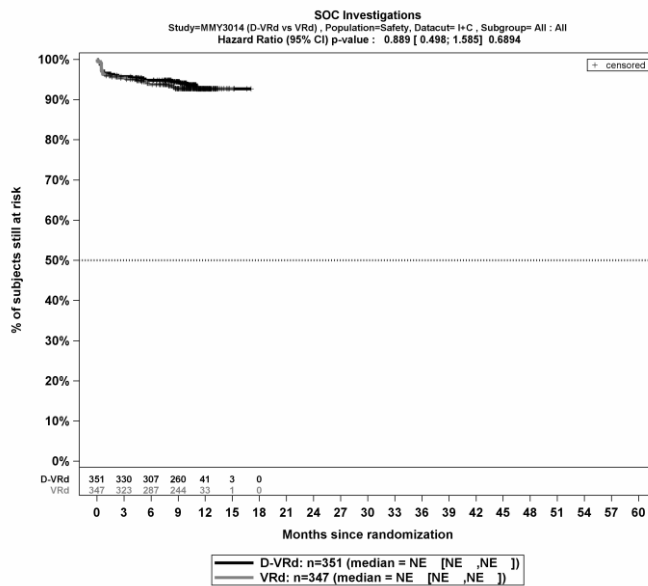
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



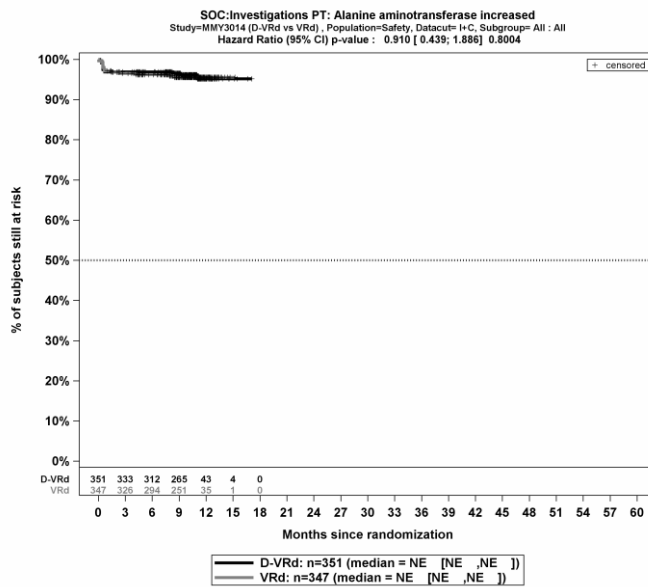
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



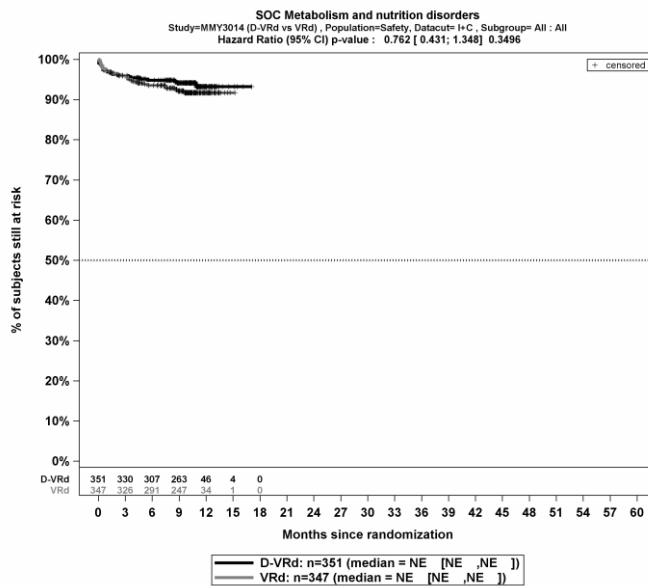
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



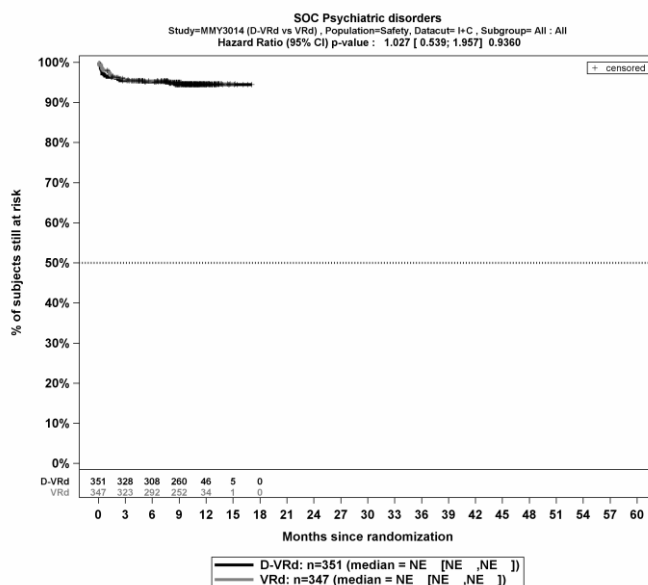
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



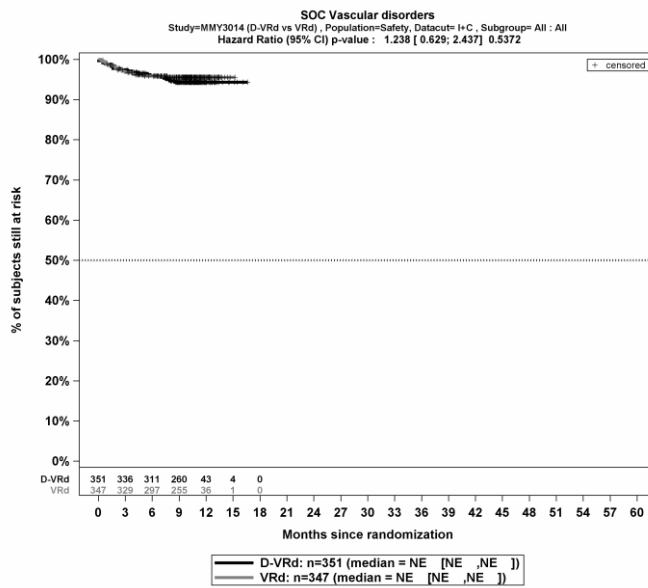
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



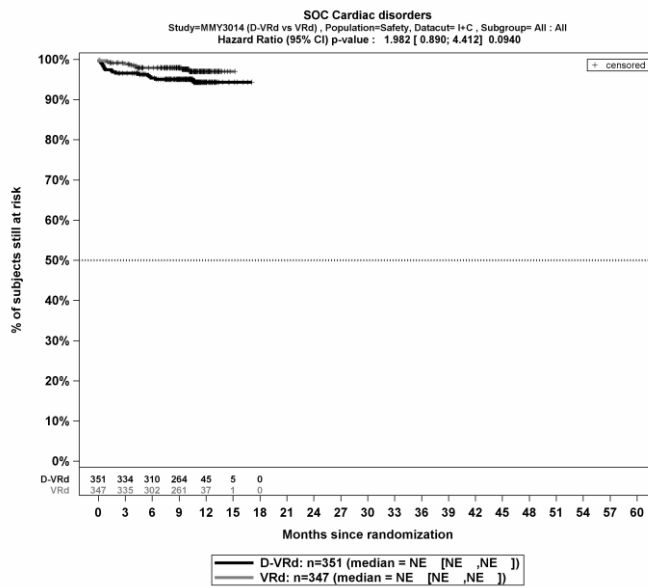
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



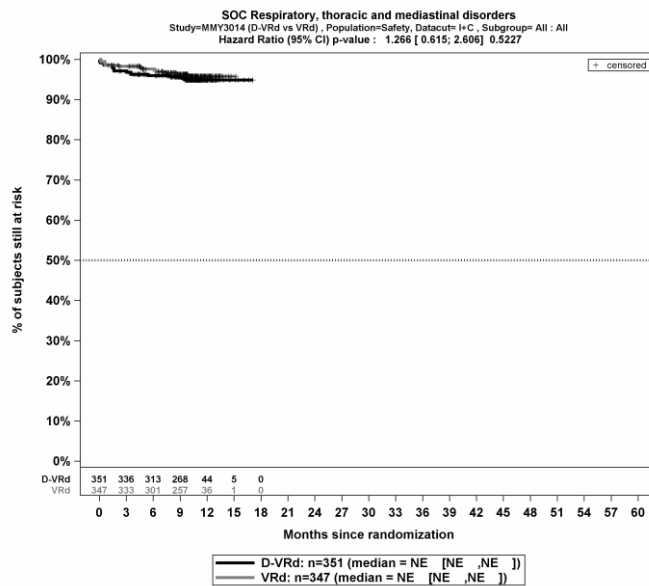
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Psychiatrische Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



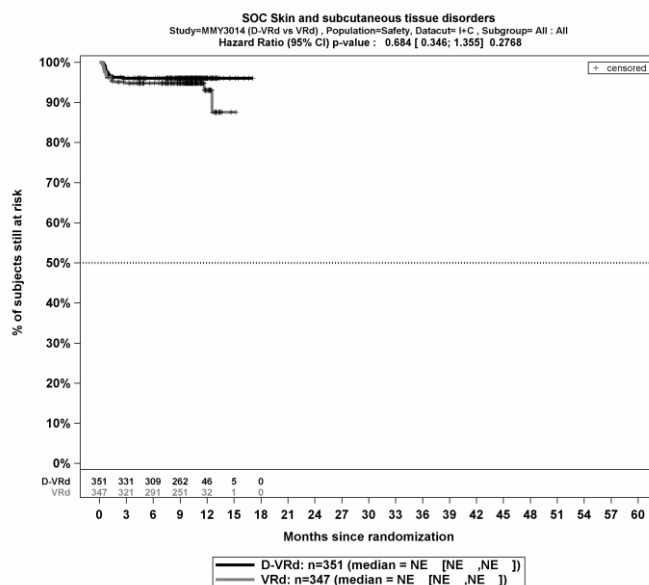
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



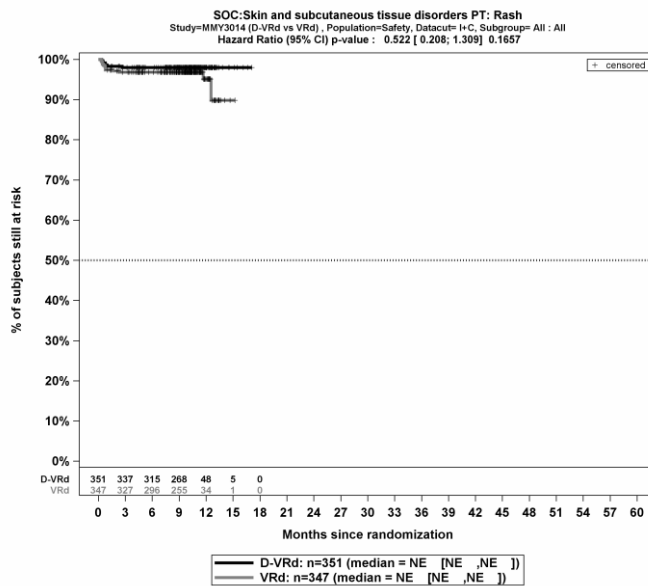
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



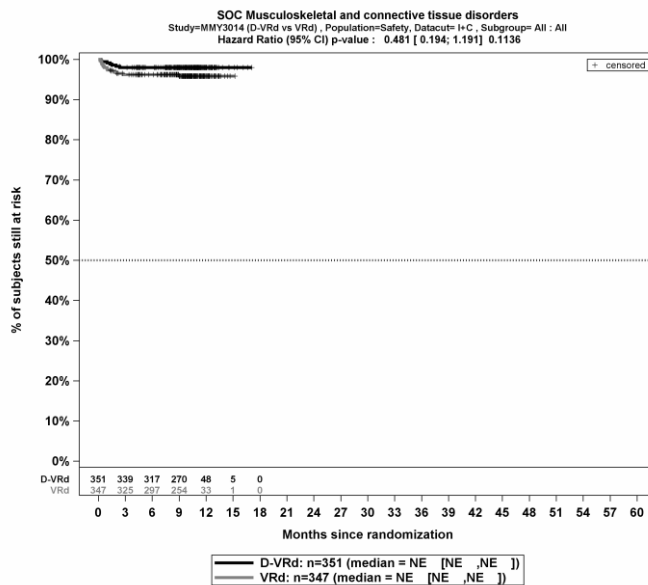
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

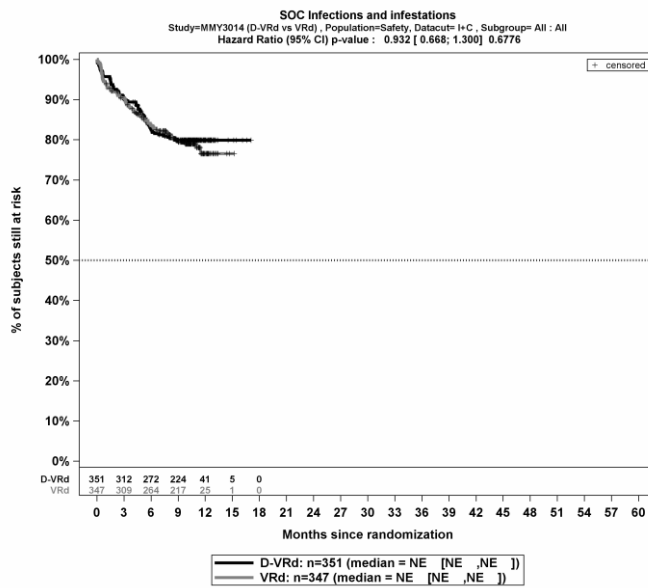


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), PT Ausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

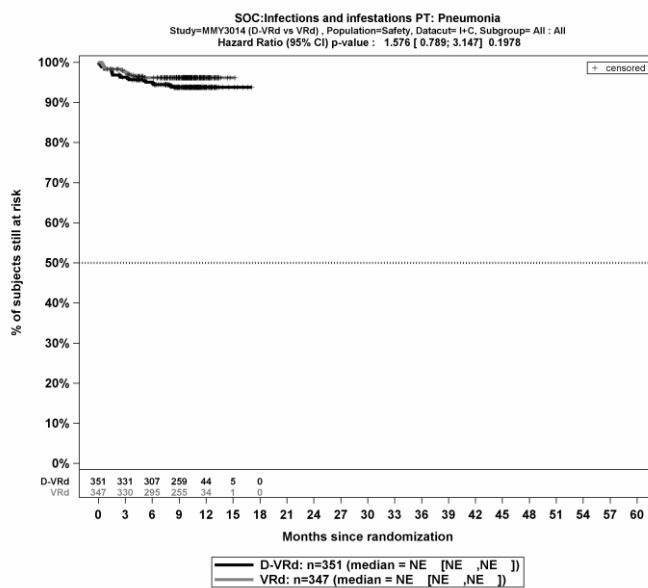


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

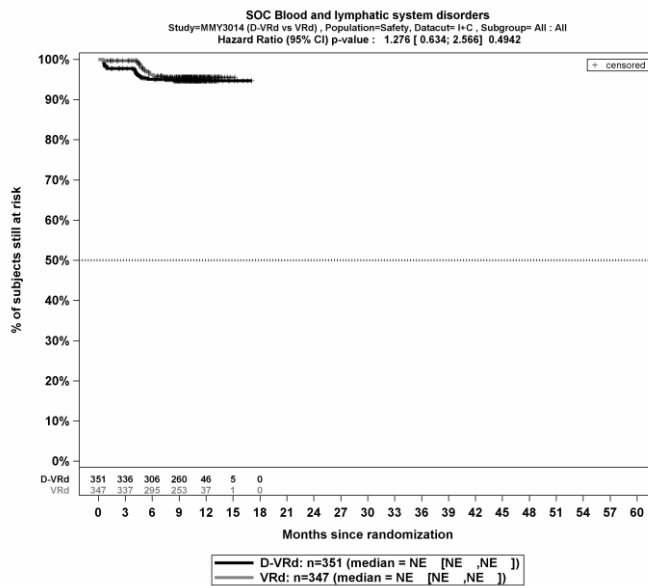
Schwerwiegende UE



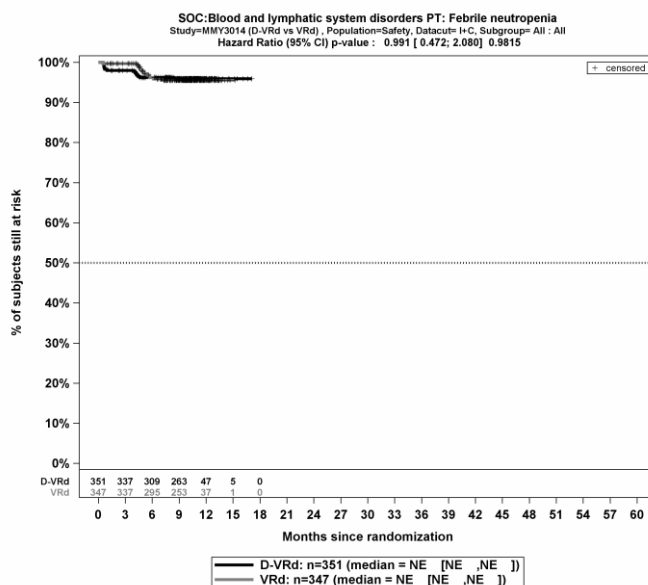
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



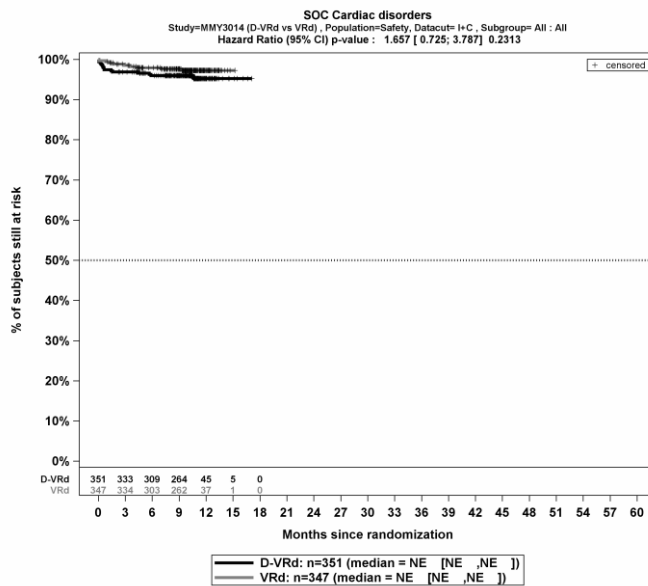
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Pneumonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



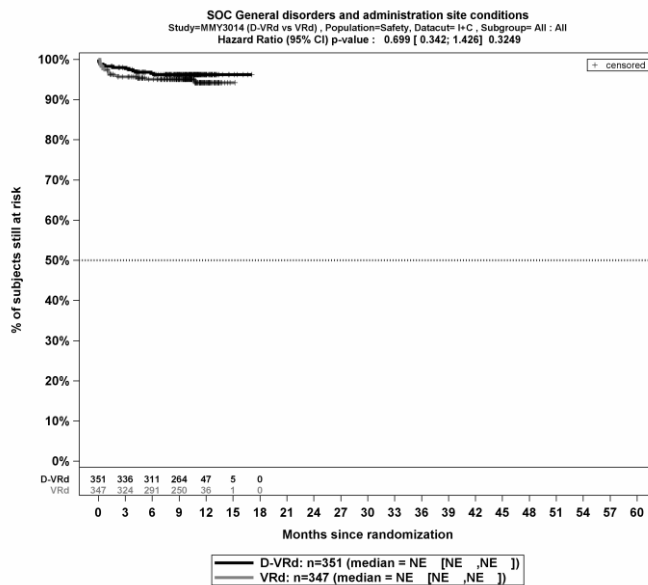
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



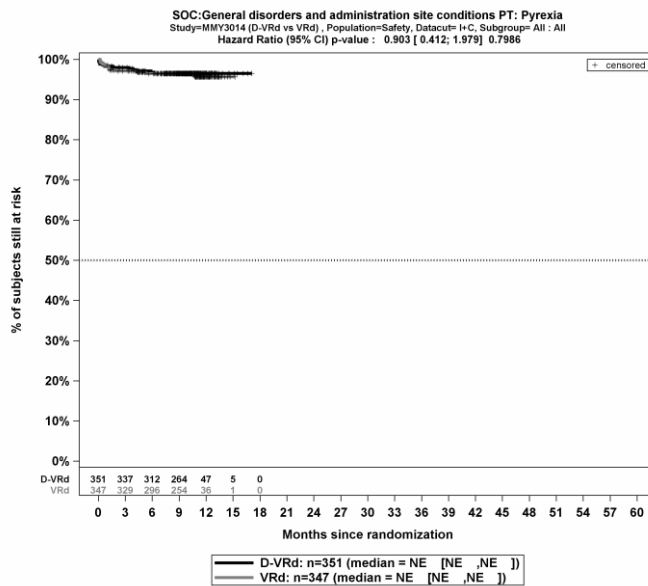
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Febrile Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



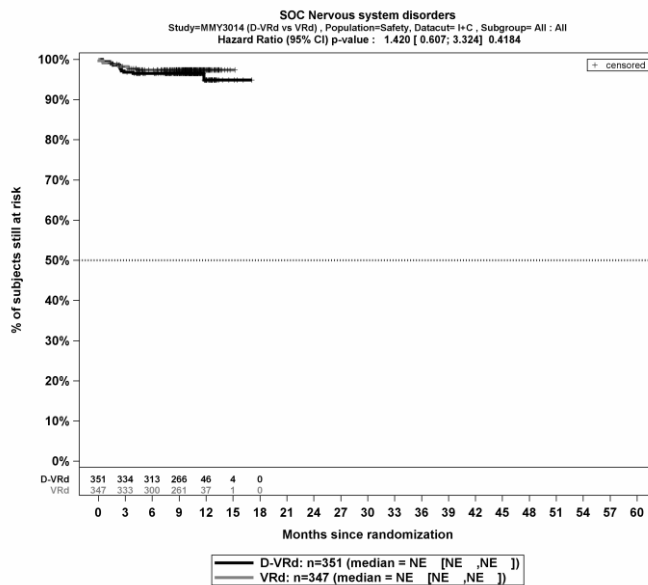
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



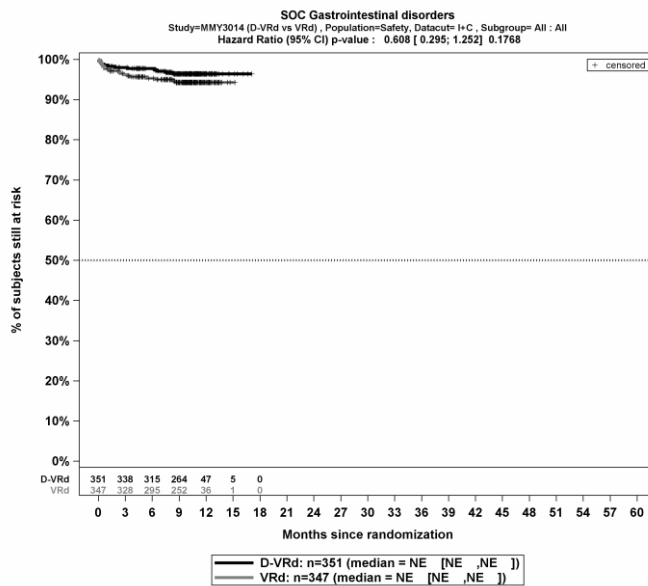
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



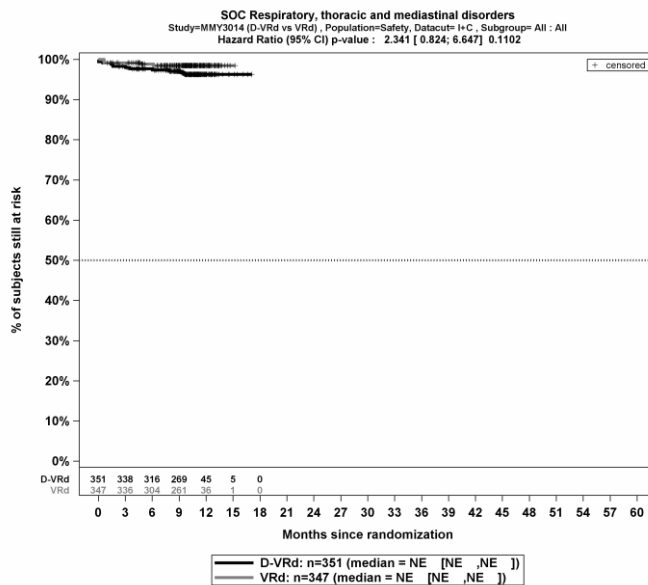
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, PT Fieber, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



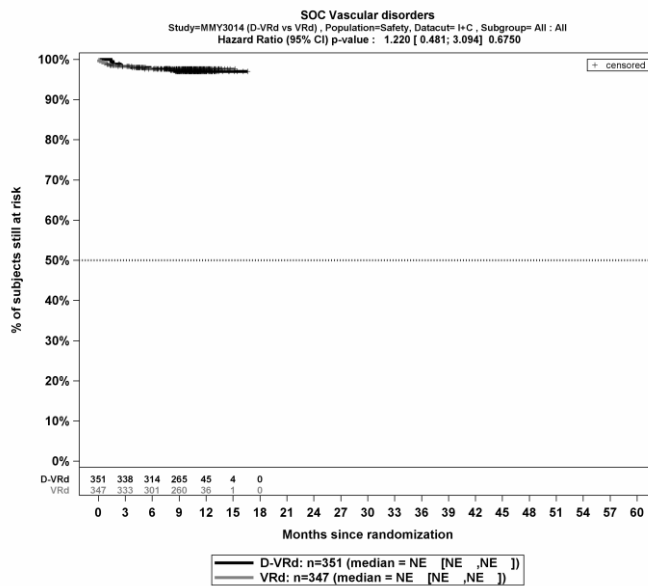
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

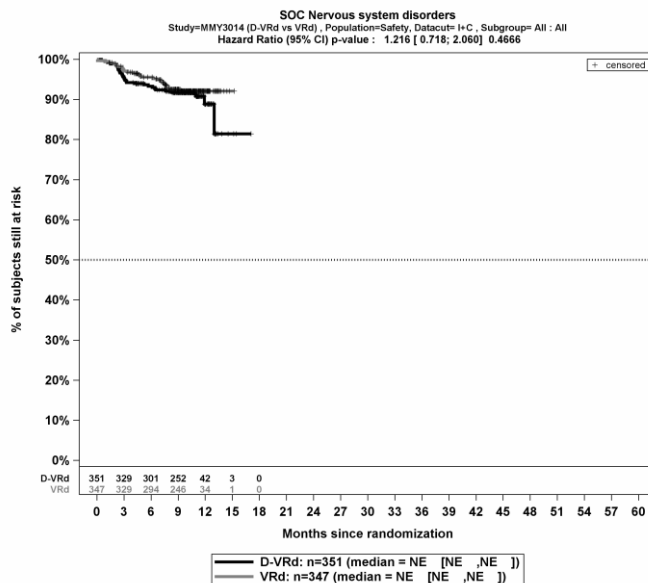


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

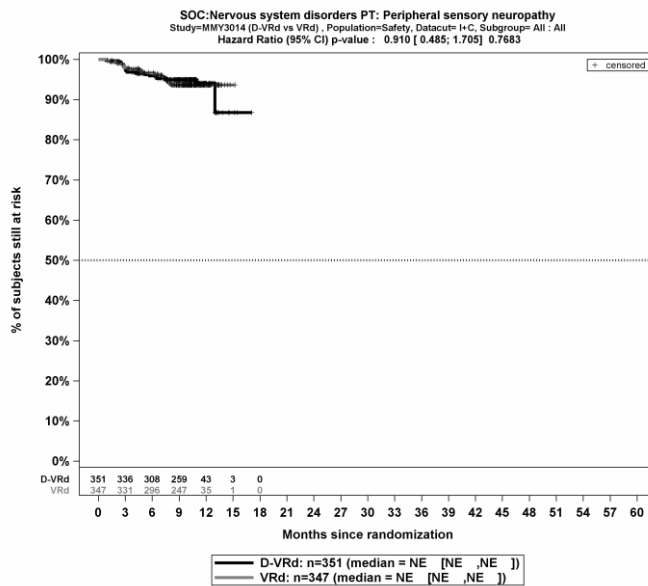


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE, SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

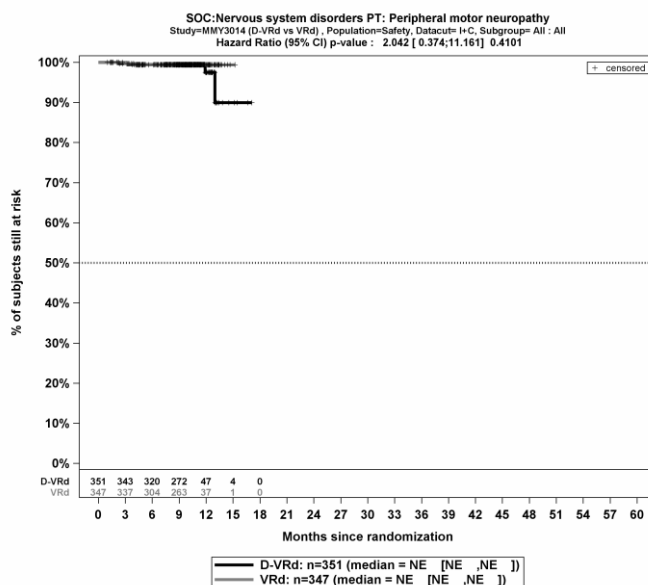
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)



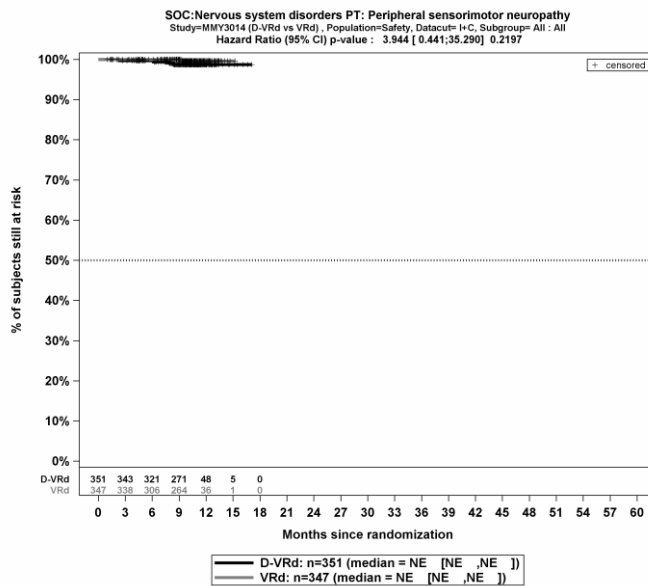
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



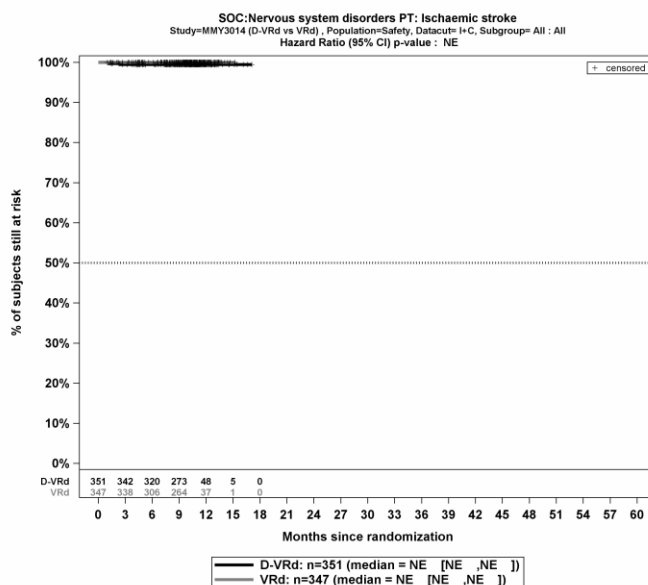
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



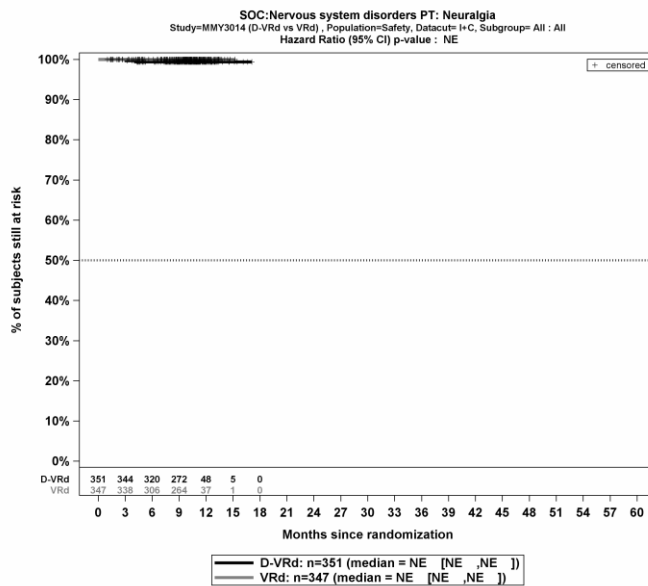
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere motorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



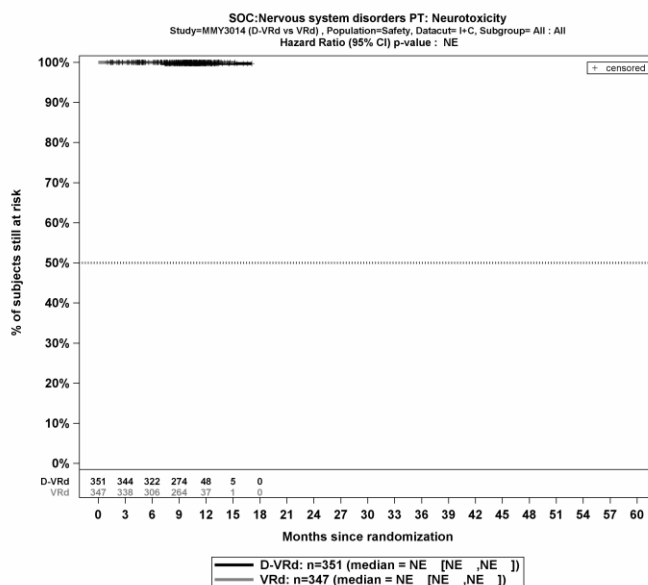
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere sensomotorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



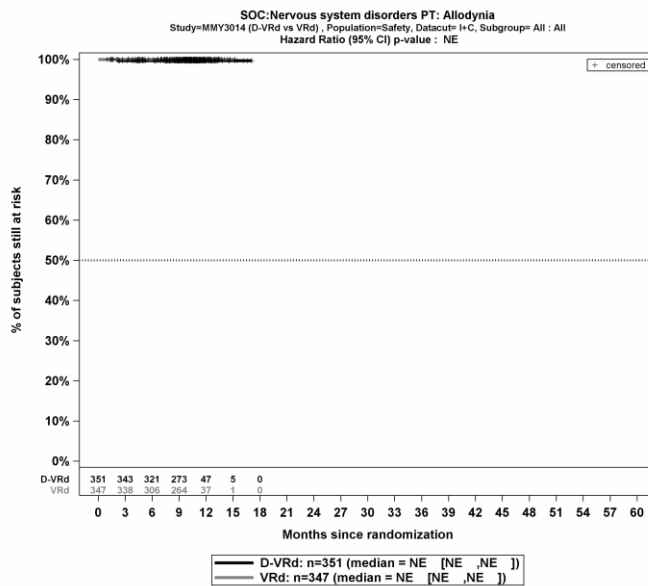
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ischämischer Schlaganfall, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



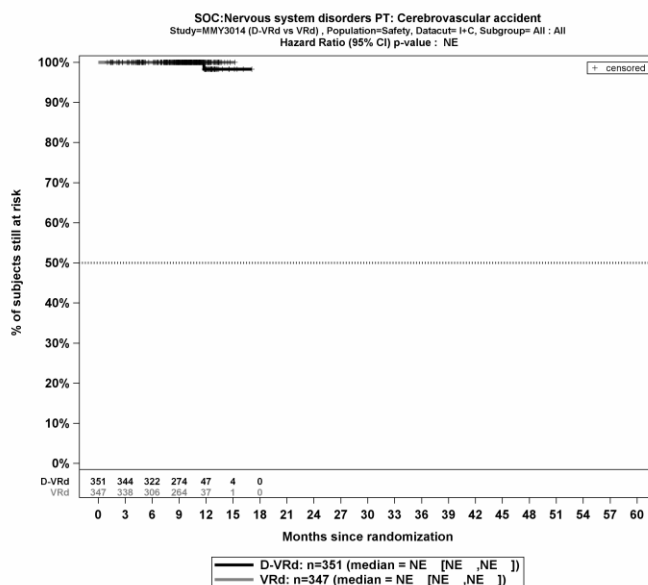
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Neuralgie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



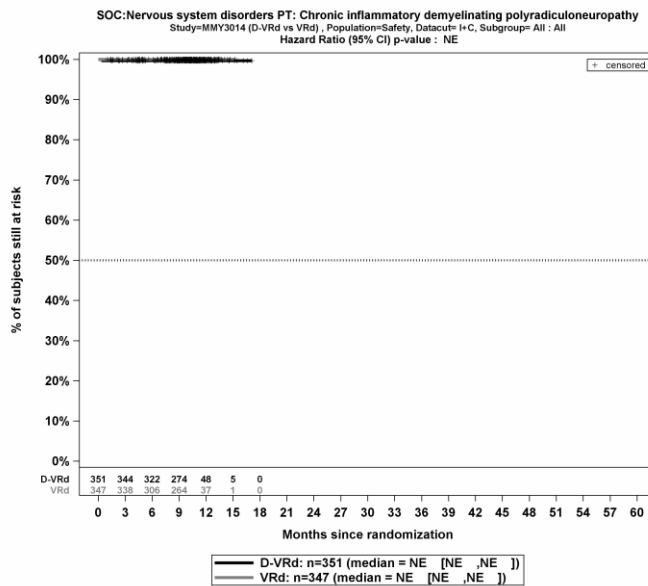
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Neurotoxizität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



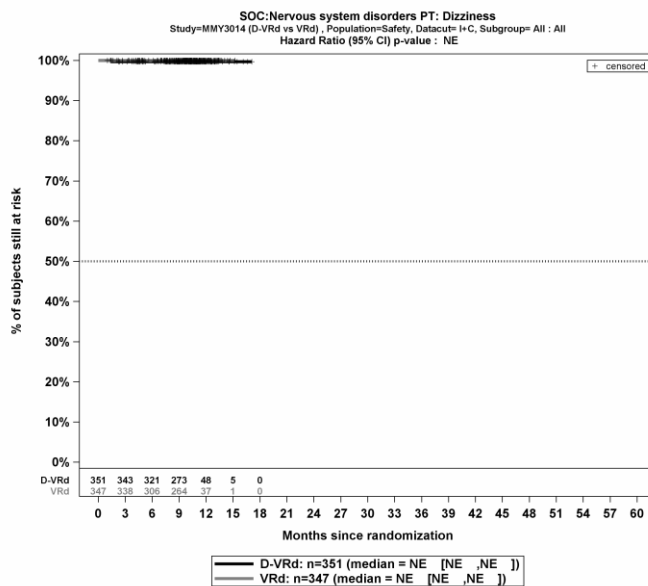
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Allodynie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



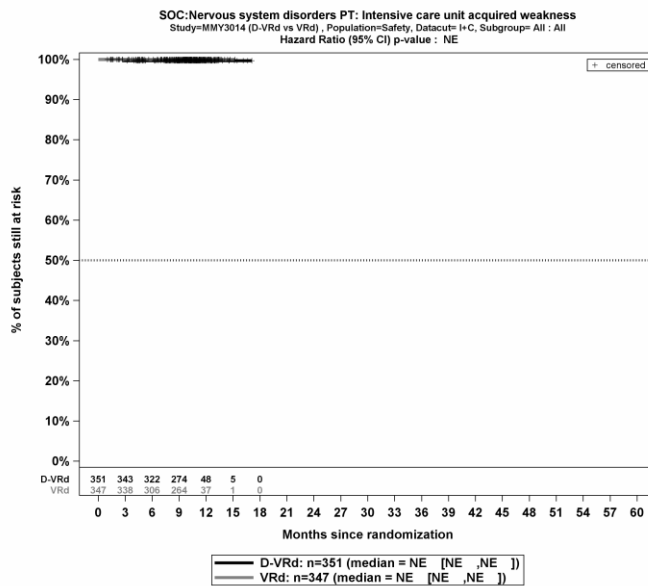
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Apoplektischer Insult, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



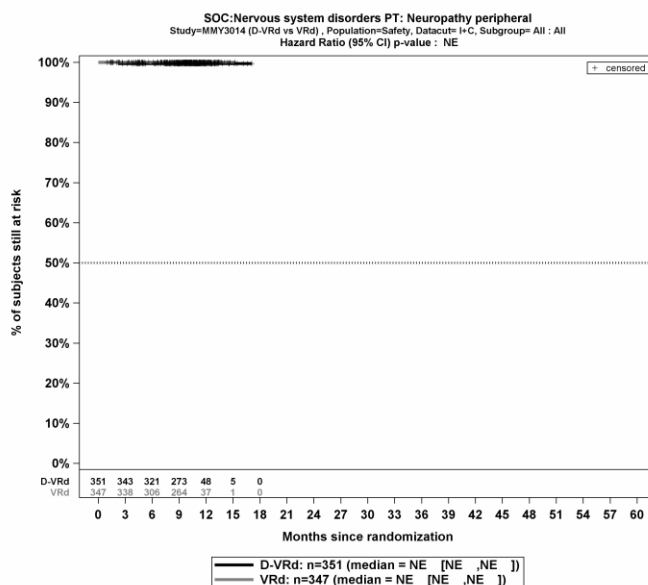
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



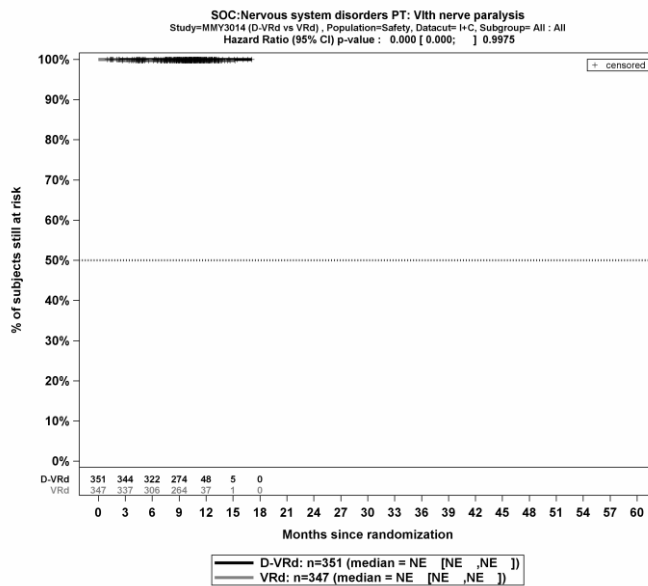
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schwindelgefühl, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



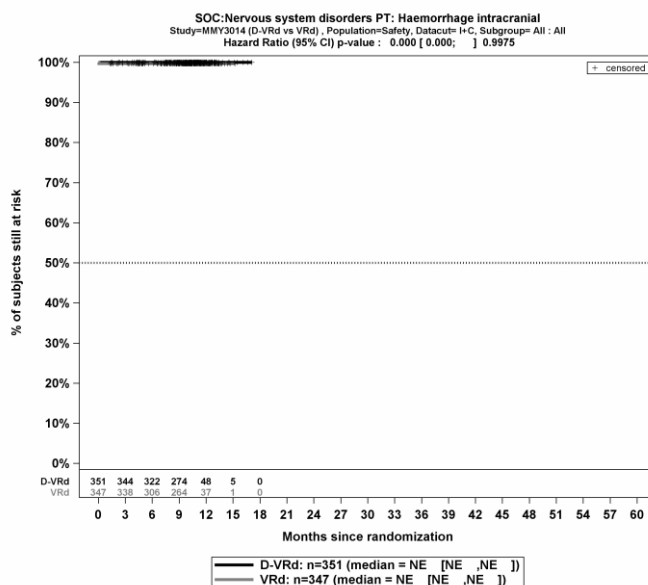
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Auf der Intensivstation erworbene Schwäche I, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



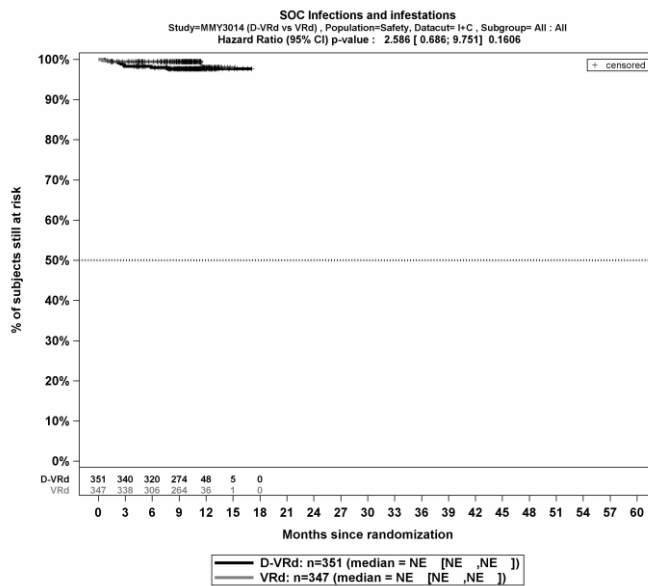
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Periphere Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



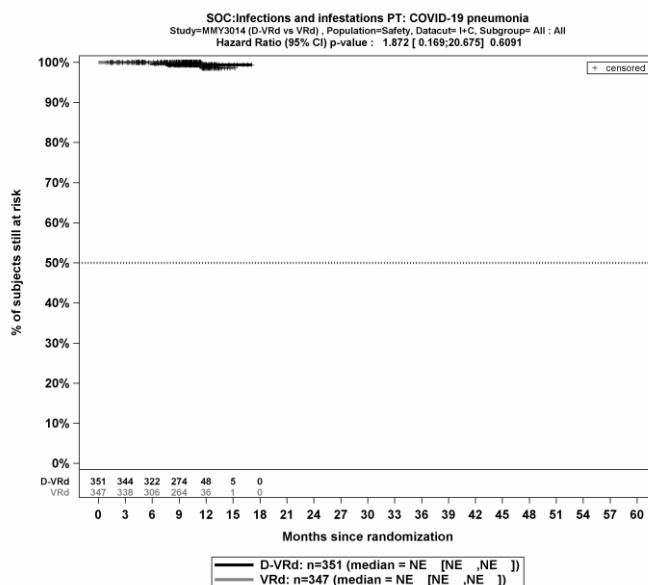
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lähmung des VI. Hirnnervs, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



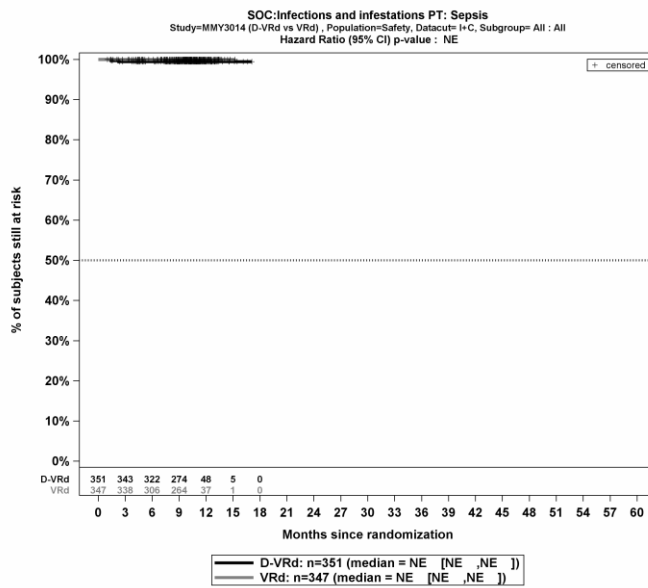
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Intrakranielle Blutung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



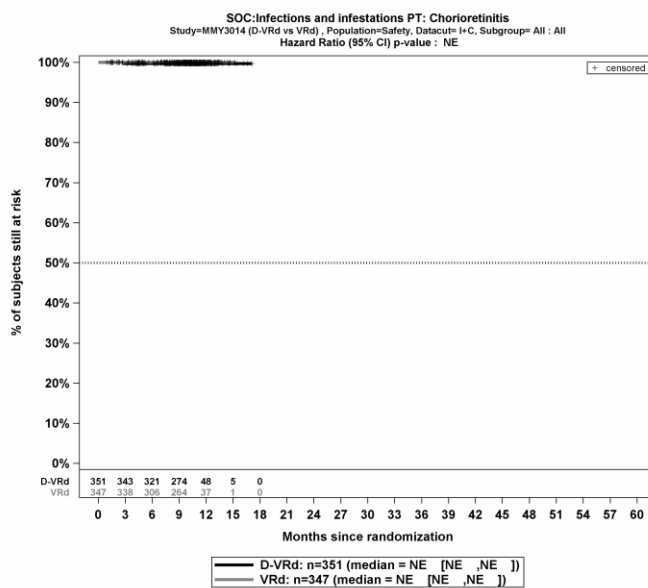
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



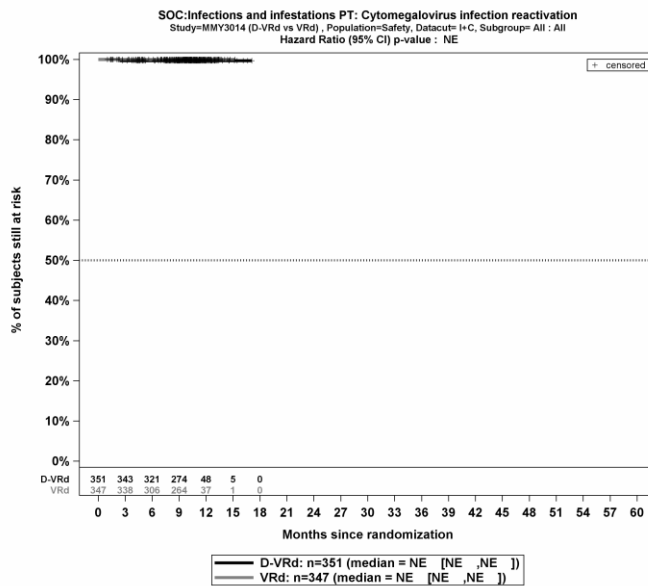
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT COVID-19-Lungenentzündung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



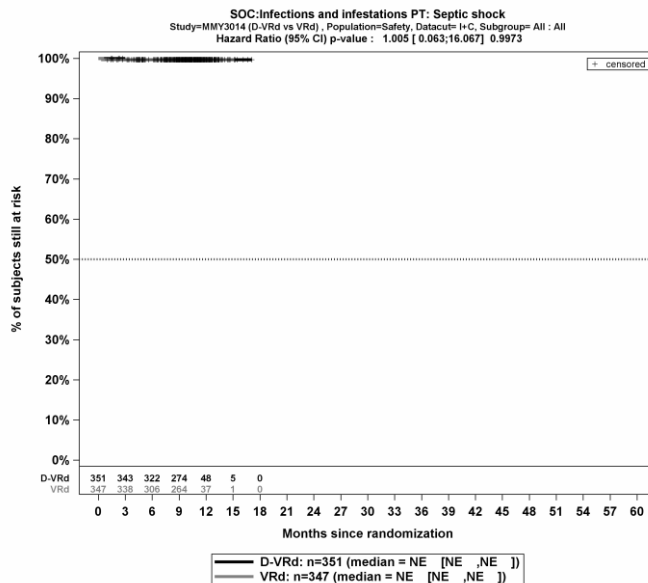
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



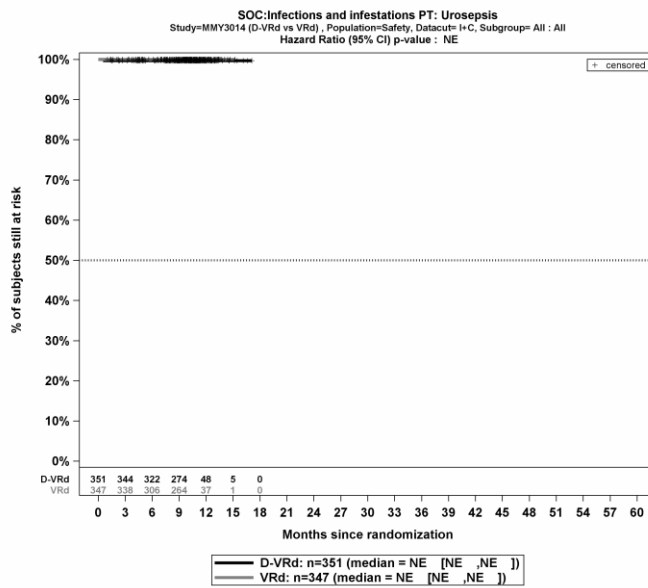
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Chorioretinitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



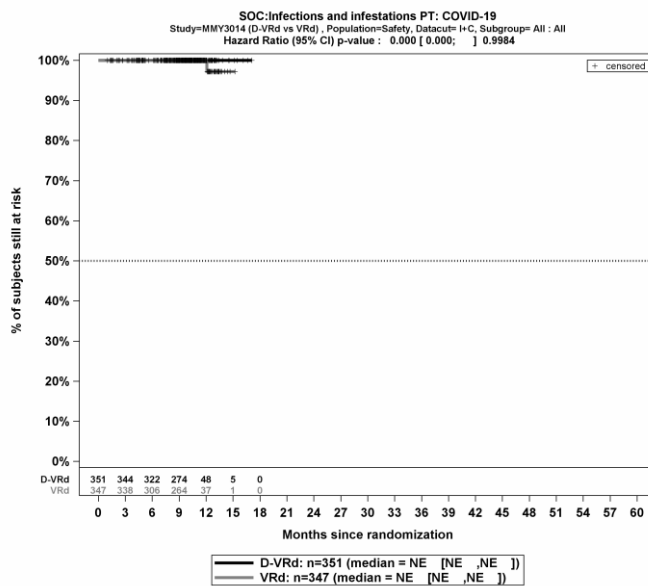
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



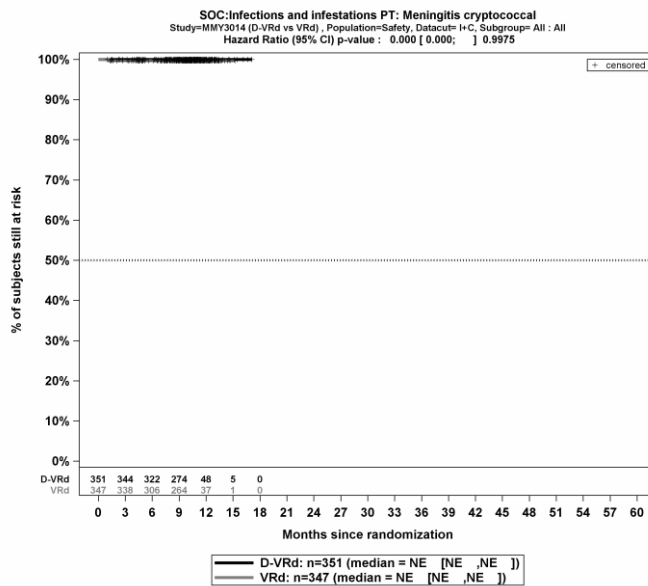
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Septischer Schock, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



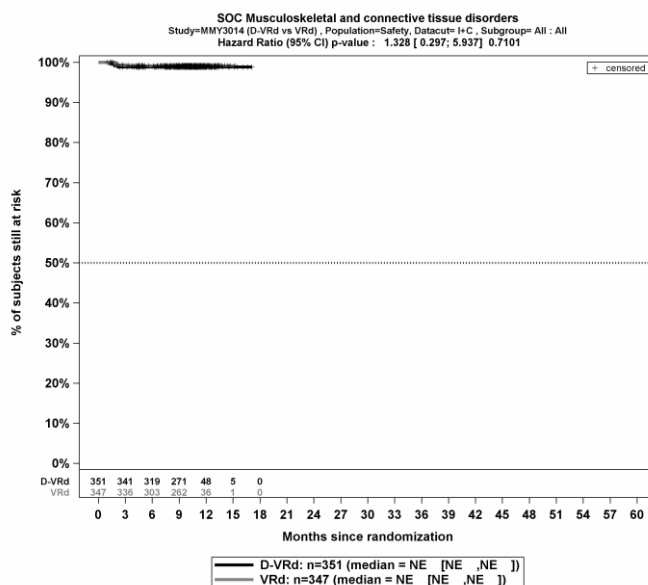
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Urosepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



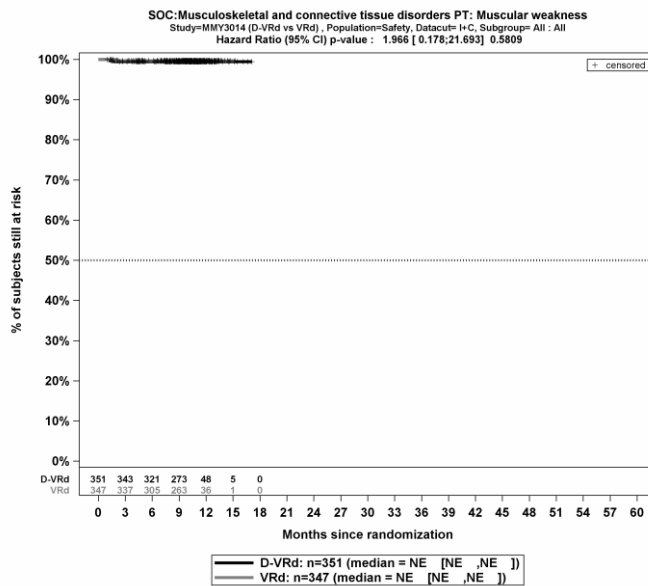
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT COVID-19, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



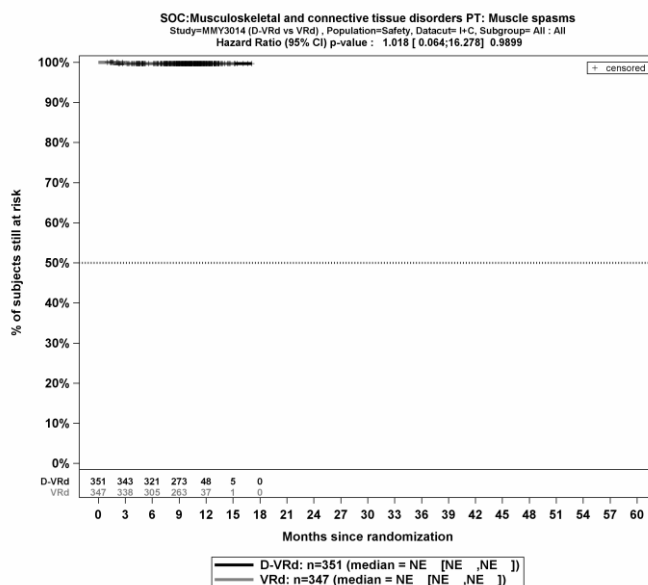
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Meningitis durch Kryptokokken, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



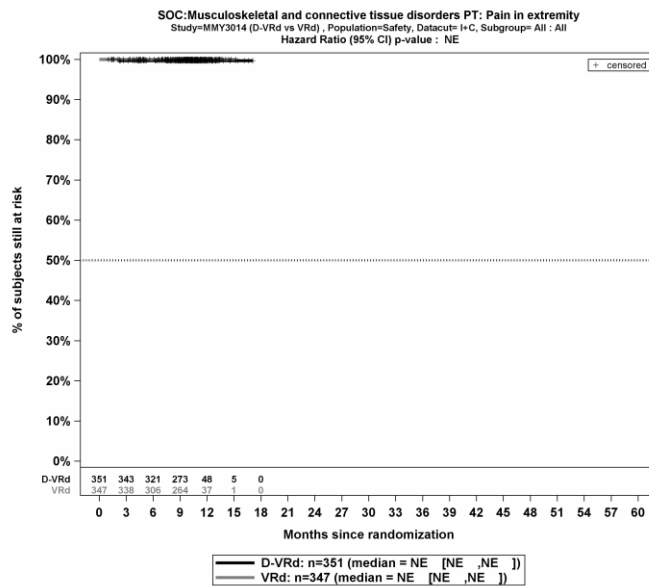
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



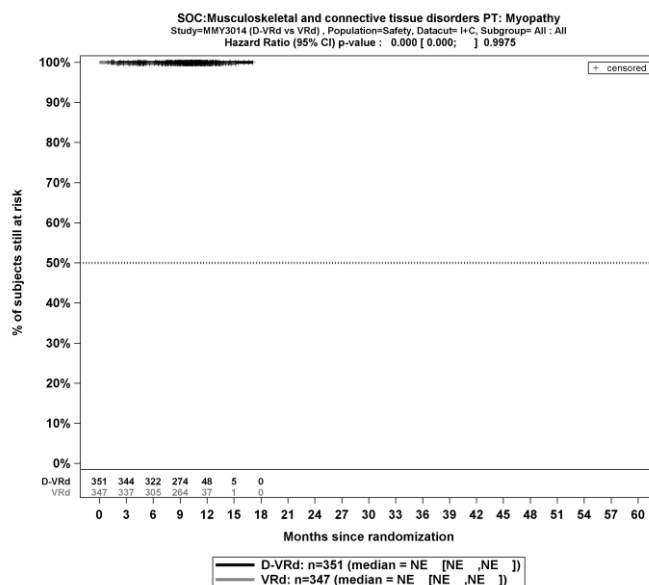
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Muskuläre Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



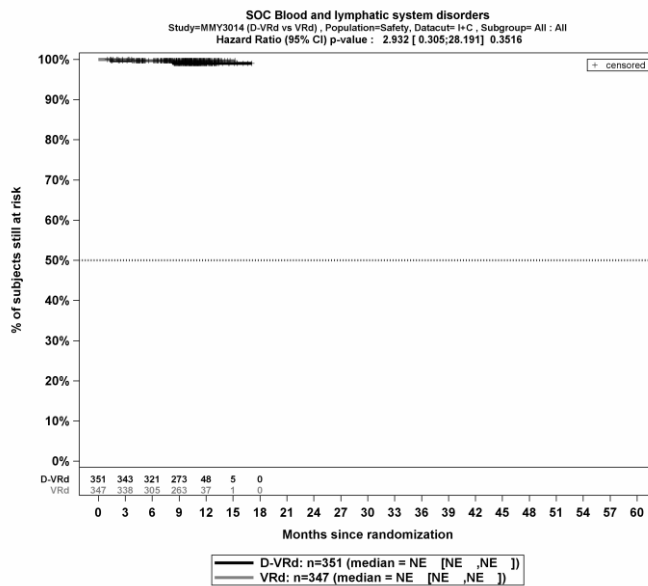
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Muskelspasmen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



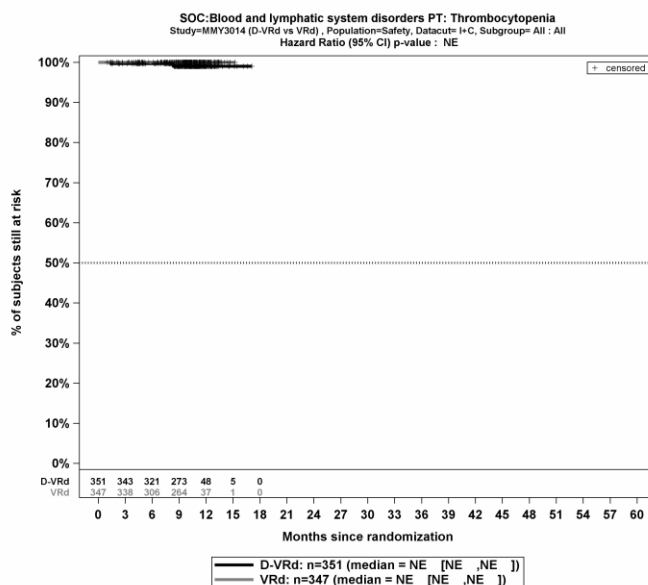
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schmerz in einer Extremität, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



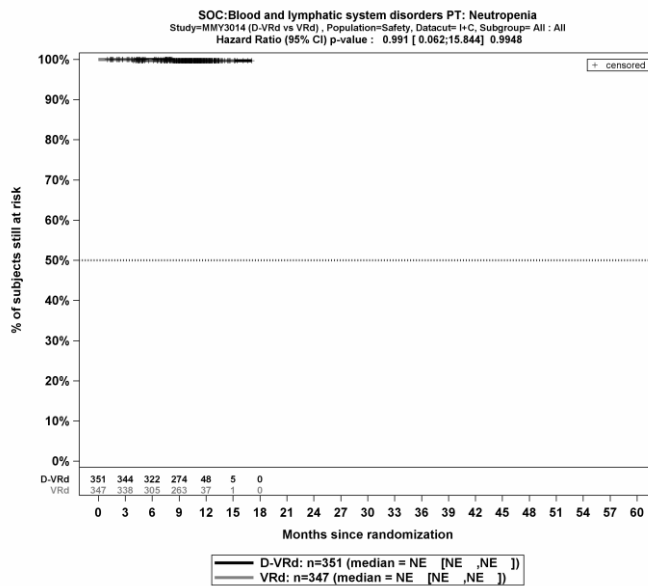
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Myopathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



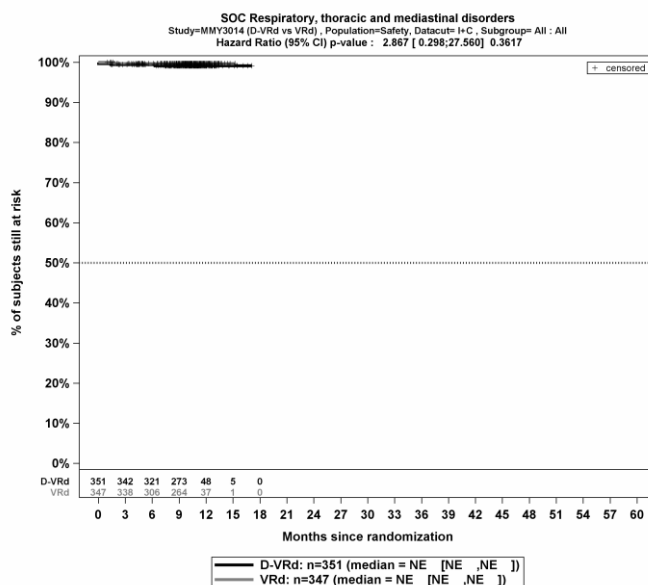
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



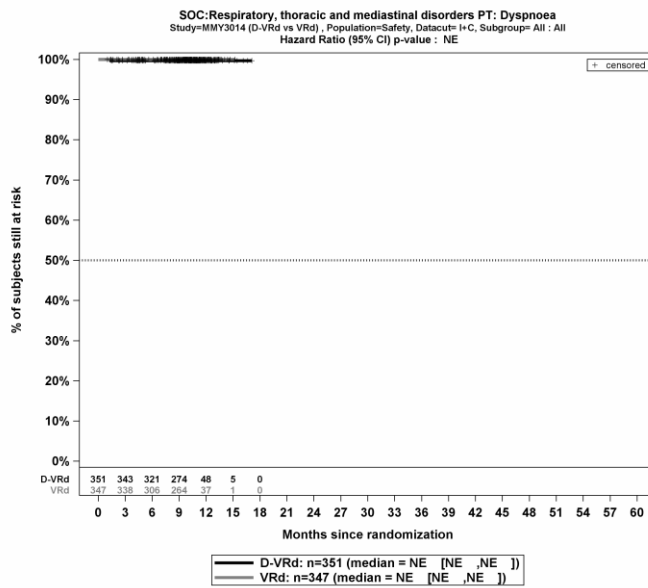
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Thrombozytopenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



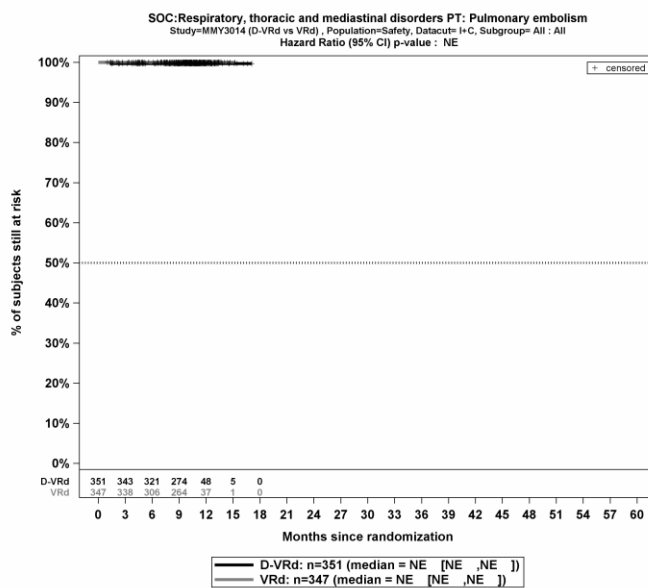
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Neutropenie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



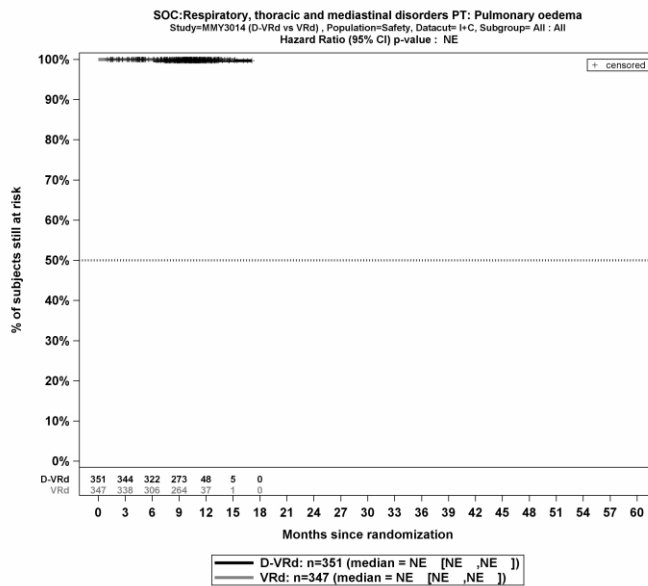
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



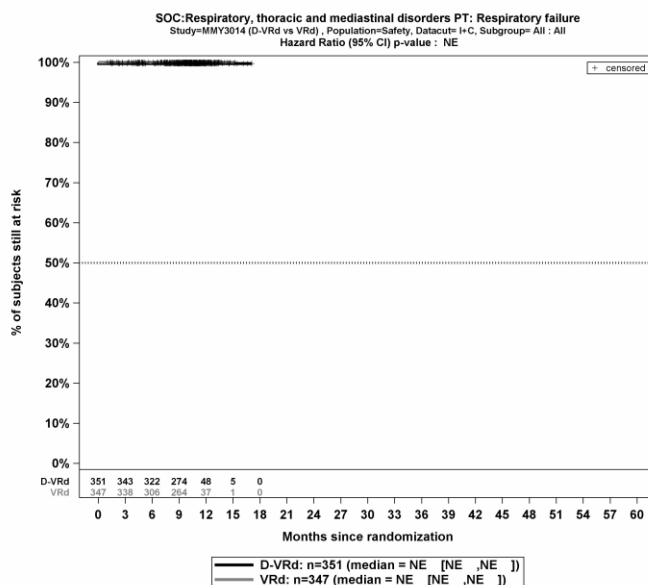
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Dyspnoe, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



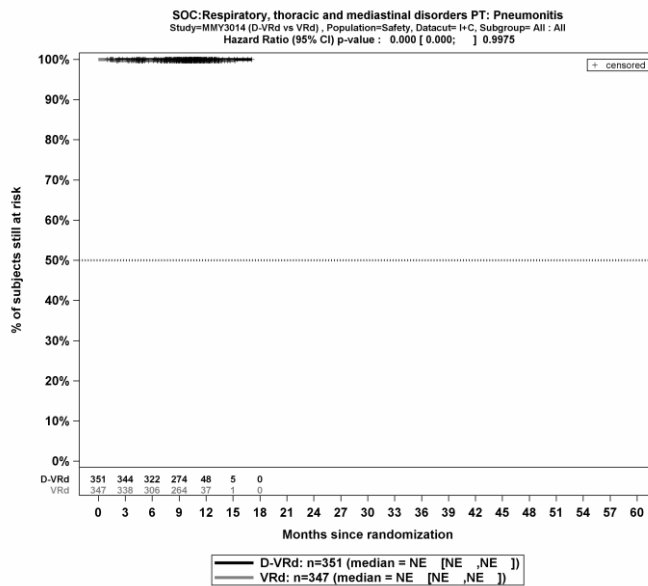
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lungenembolie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



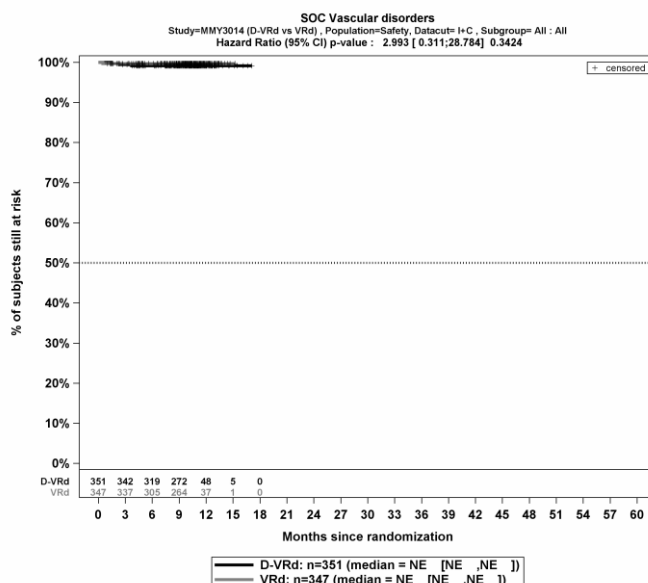
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Lungenödem, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



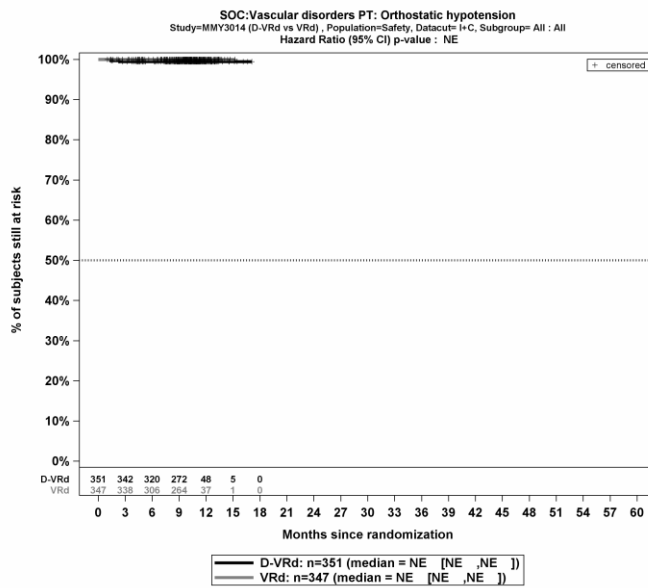
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Respiratorische Insuffizienz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



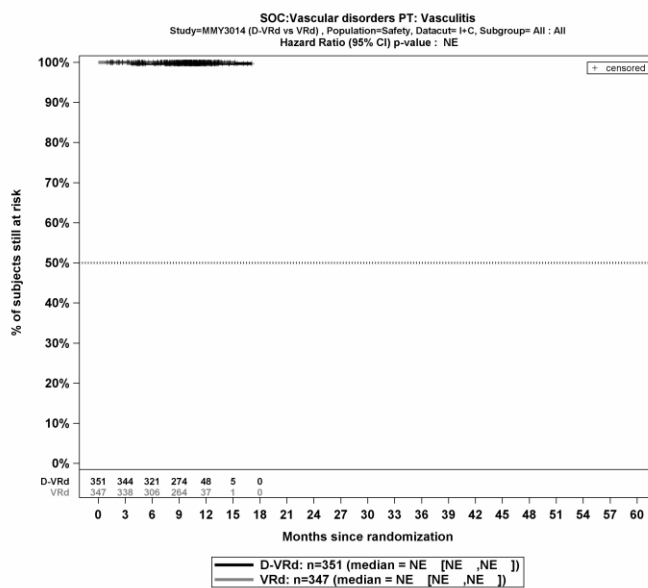
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pneumonitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



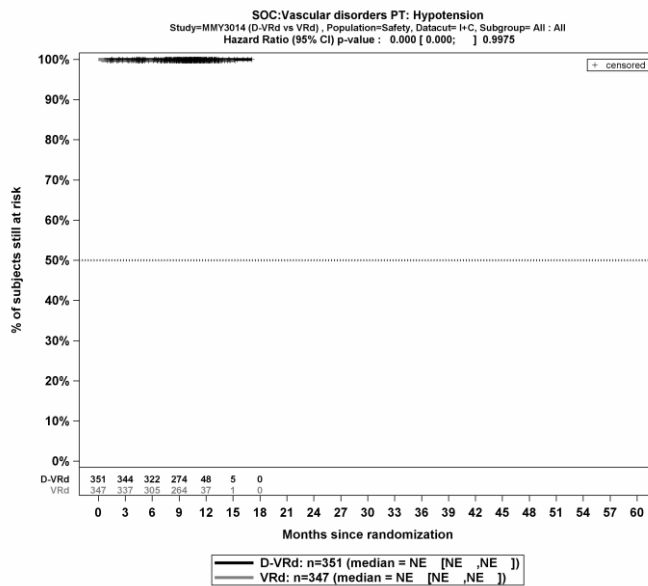
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



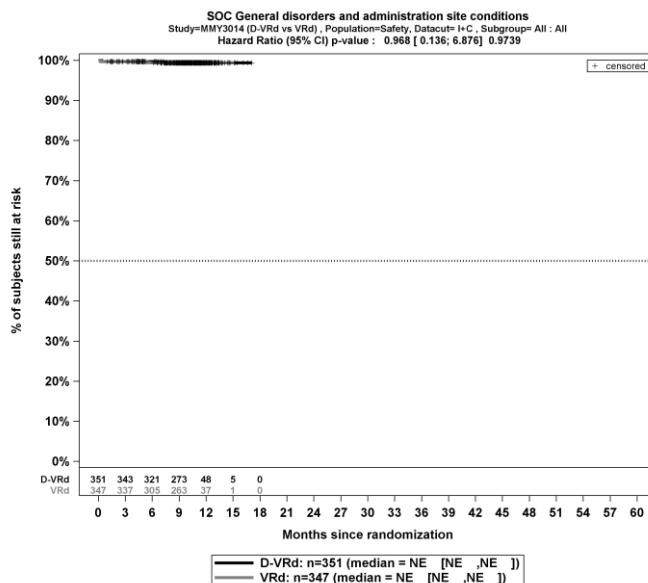
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Orthostasesyndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



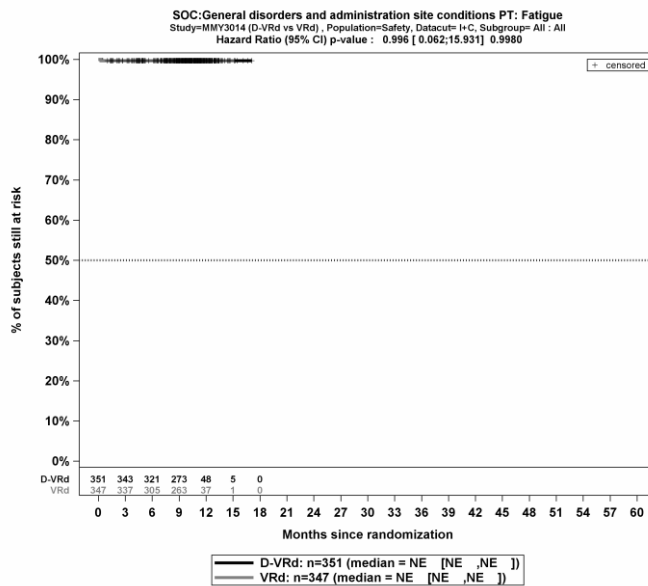
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Vaskulitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



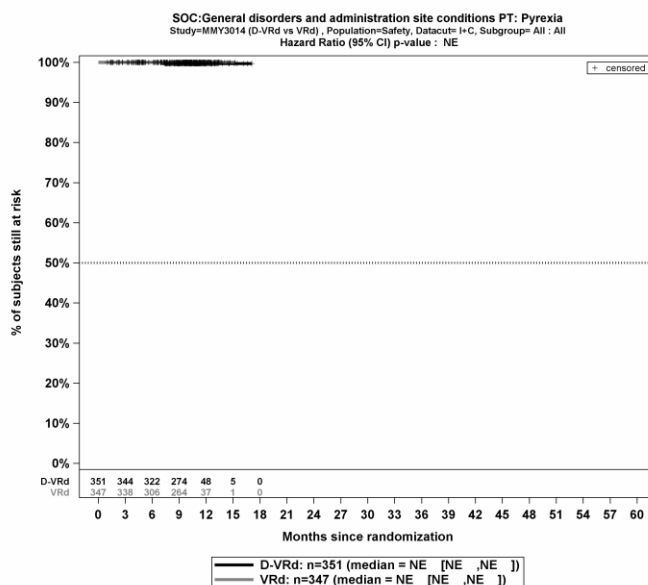
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hypotonie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



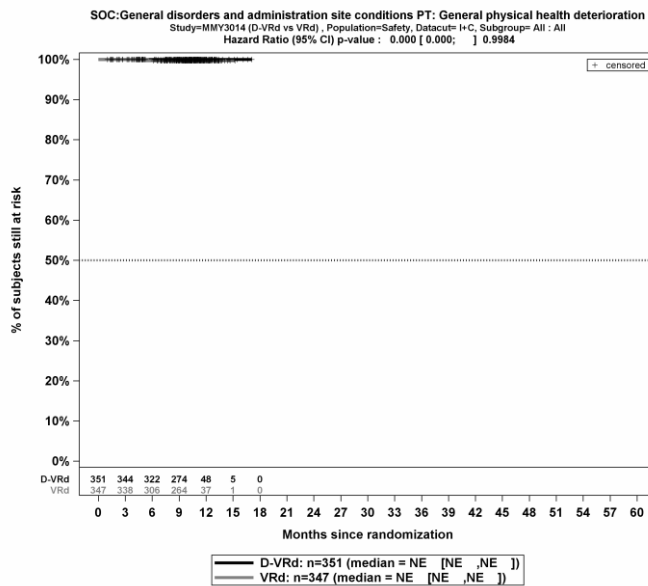
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



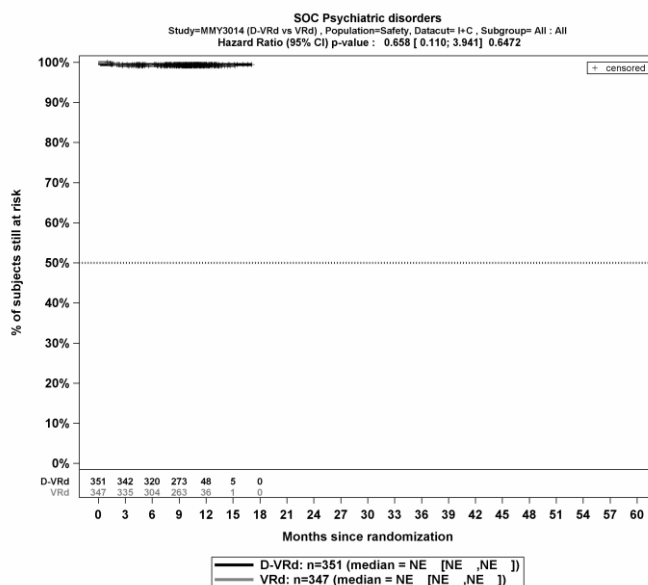
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ermüdung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



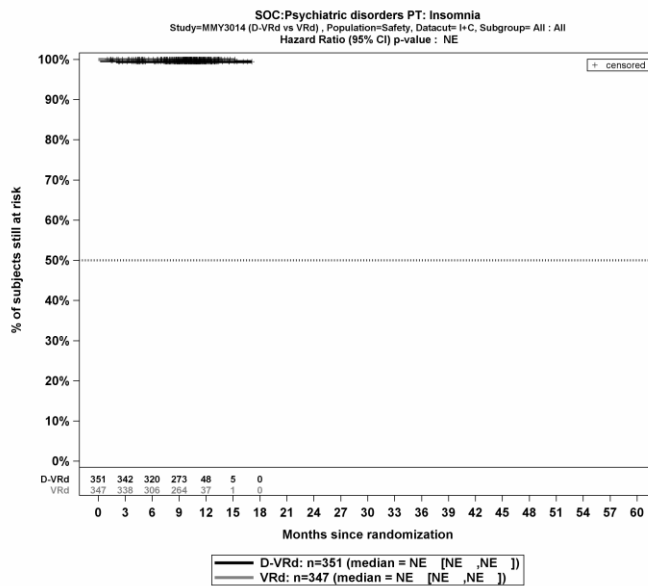
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Fieber, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



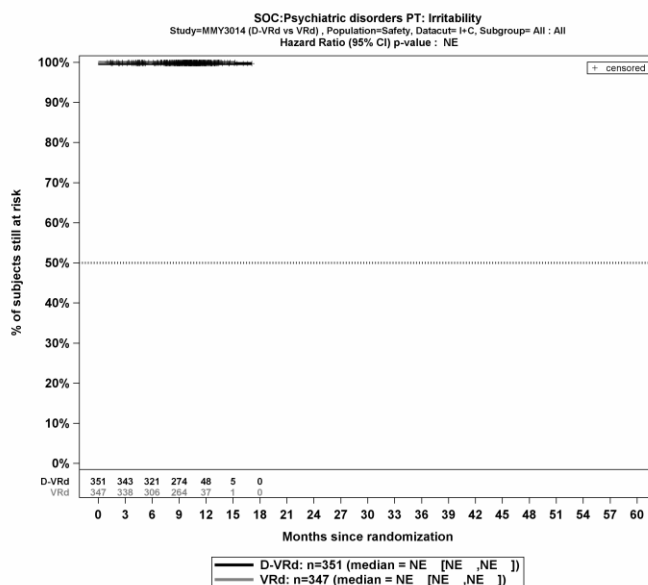
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



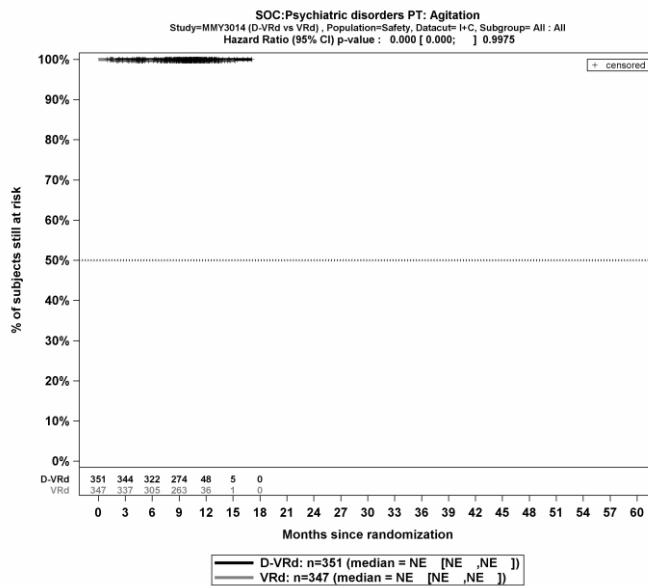
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Psychiatrische Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



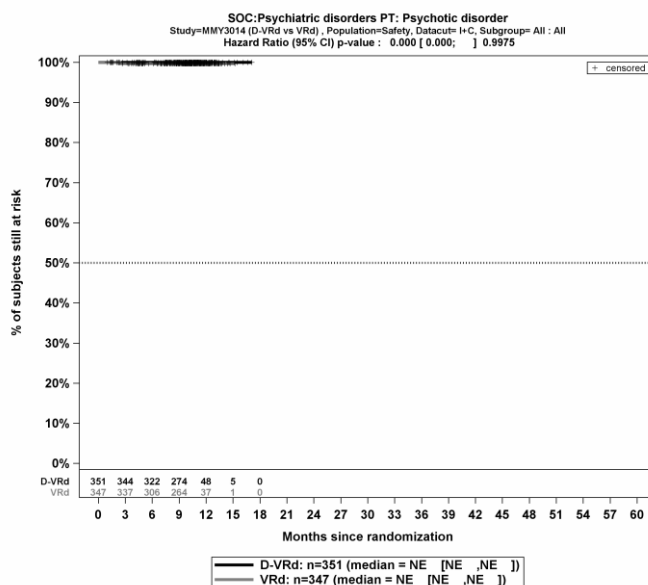
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Schlaflosigkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



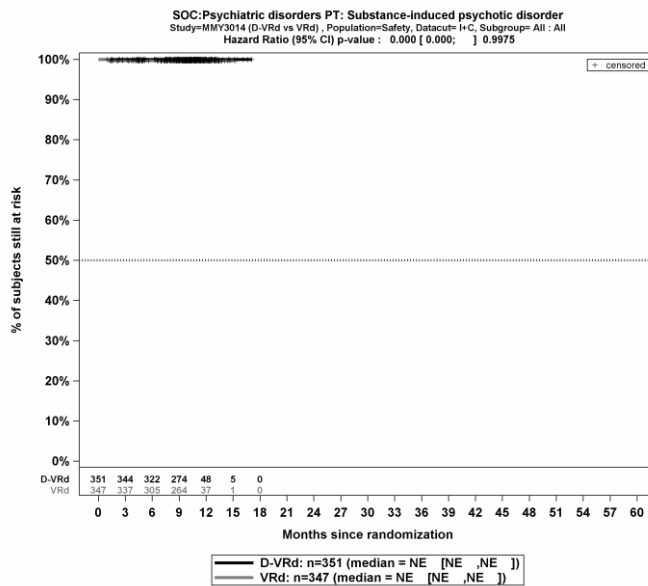
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Reizbarkeit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



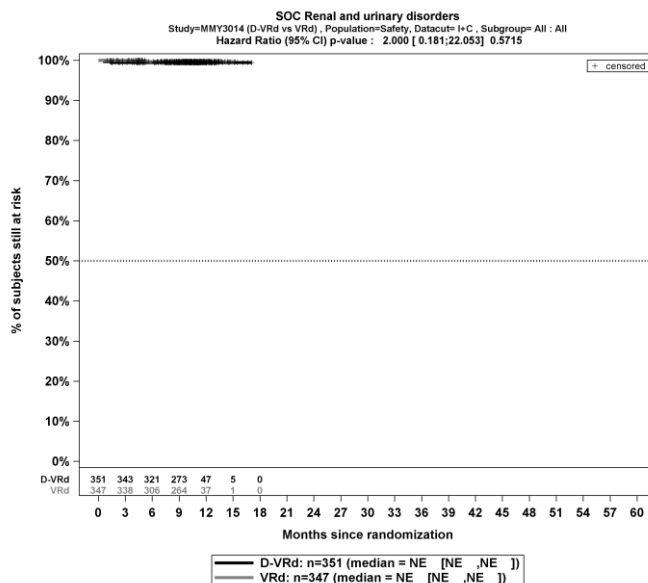
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Agitiertheit, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



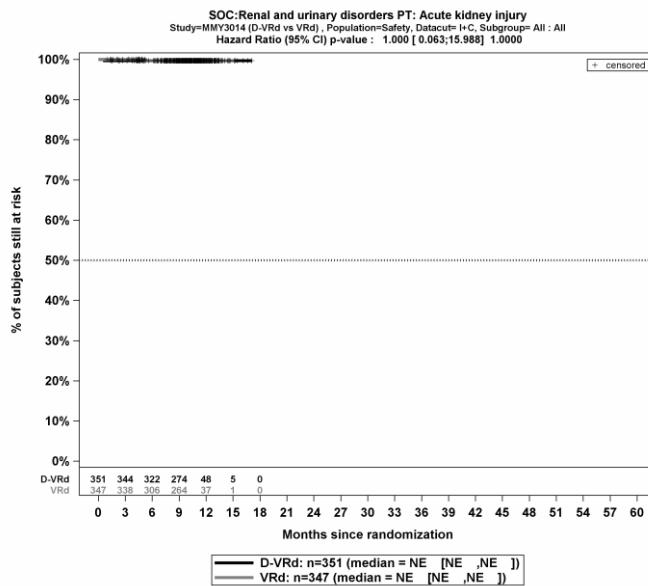
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Psychose, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



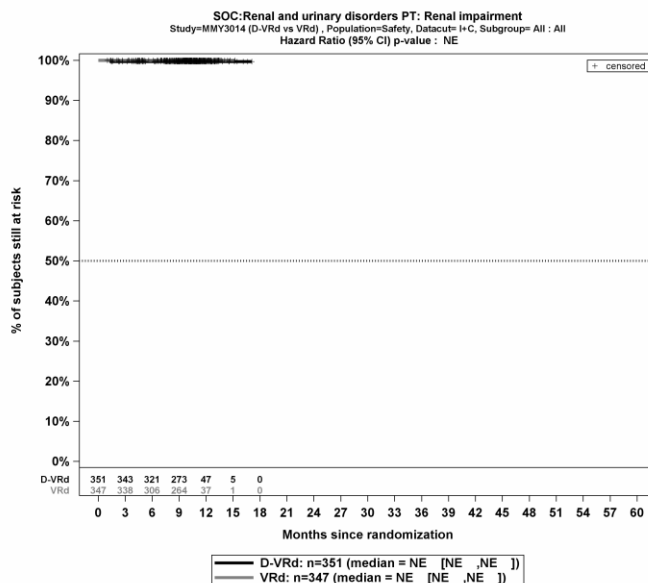
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Substanzbedingte psychotische Störung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



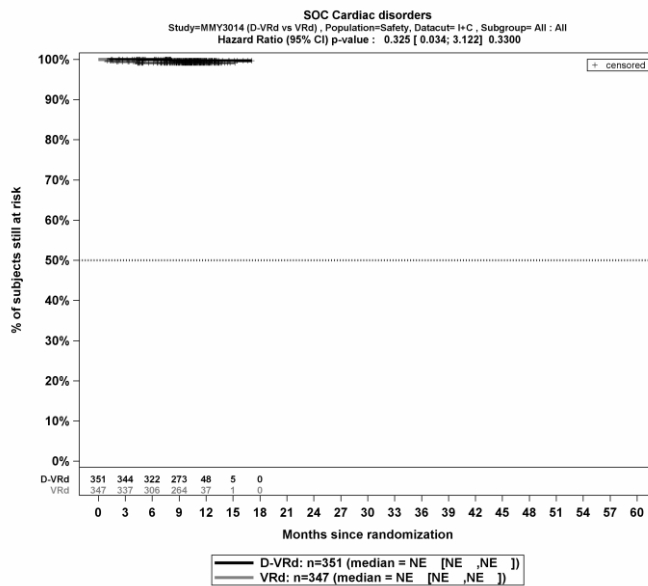
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



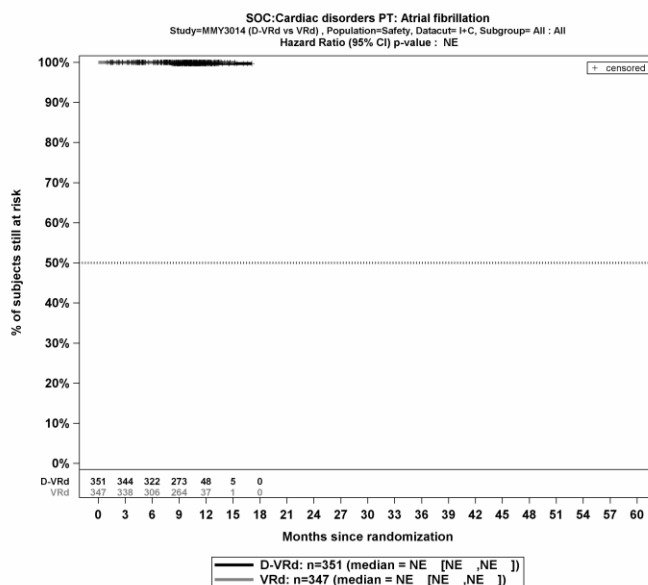
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Akute Nierenschädigung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



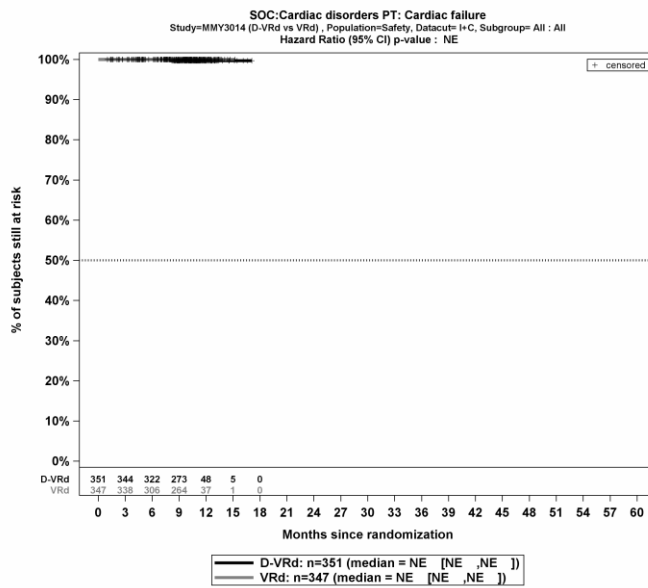
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



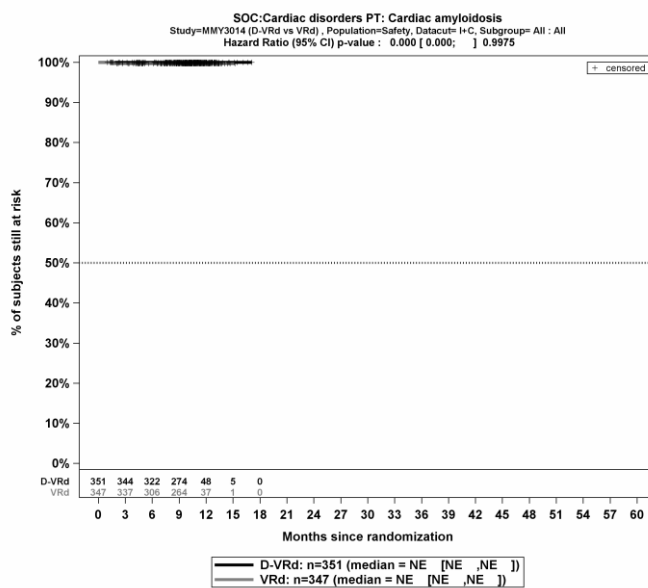
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



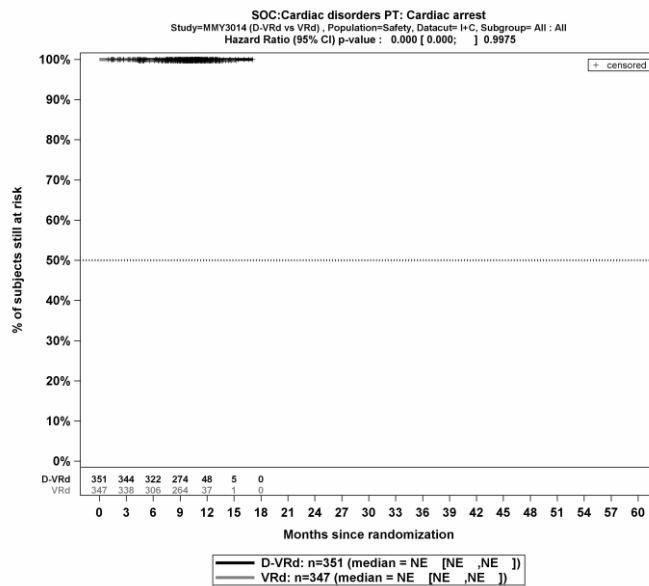
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Vorhofflimmern, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



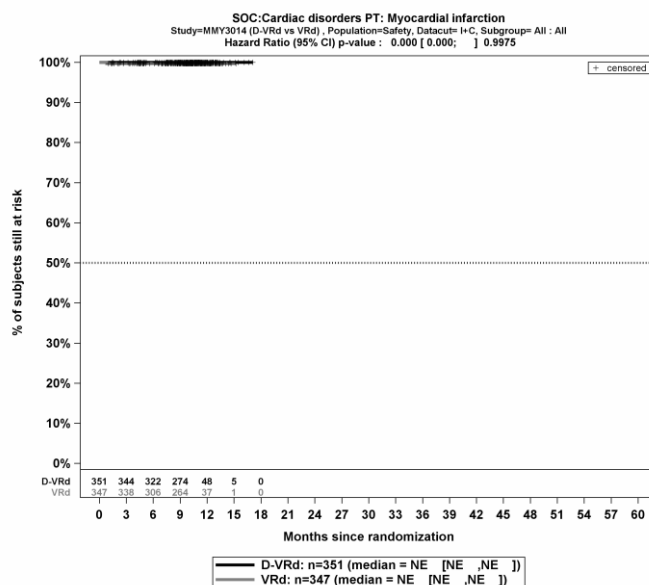
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Herzinsuffizienz, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



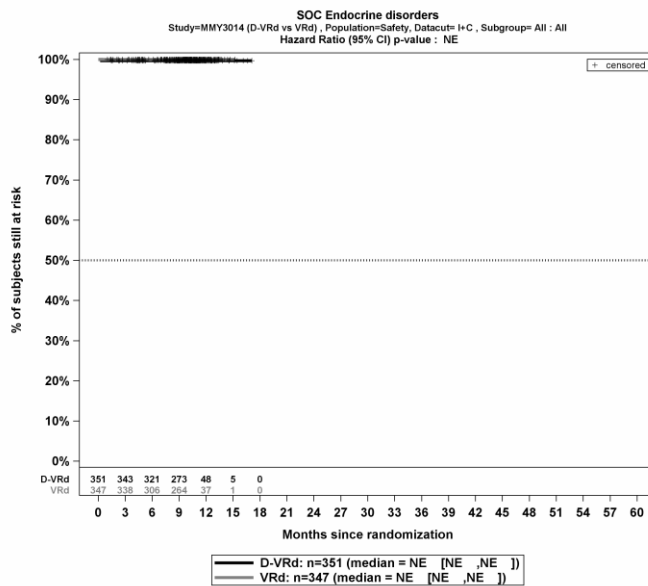
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Amyloidose des Herzens, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



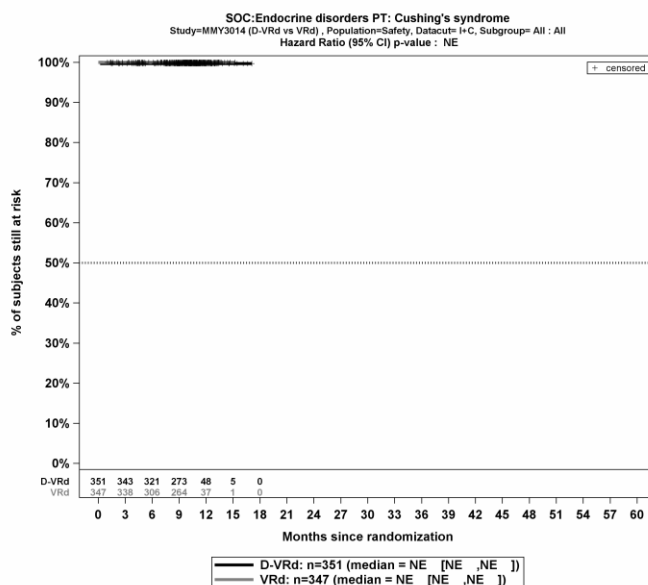
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Herzstillstand, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



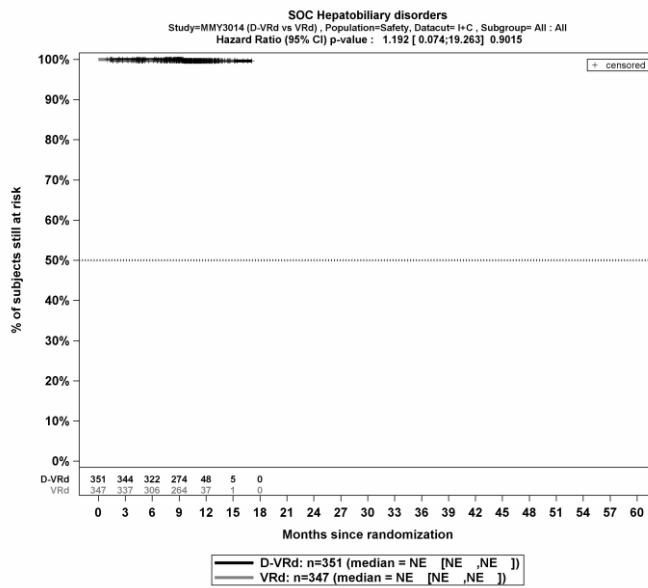
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Myokardinfarkt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



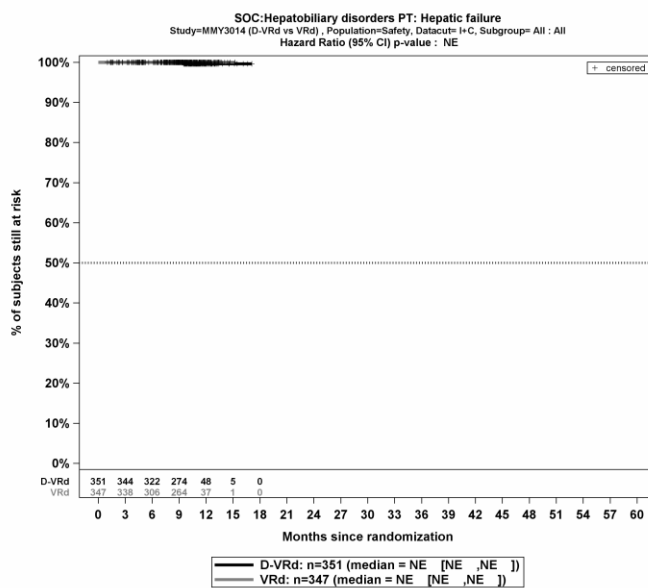
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Endokrine Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



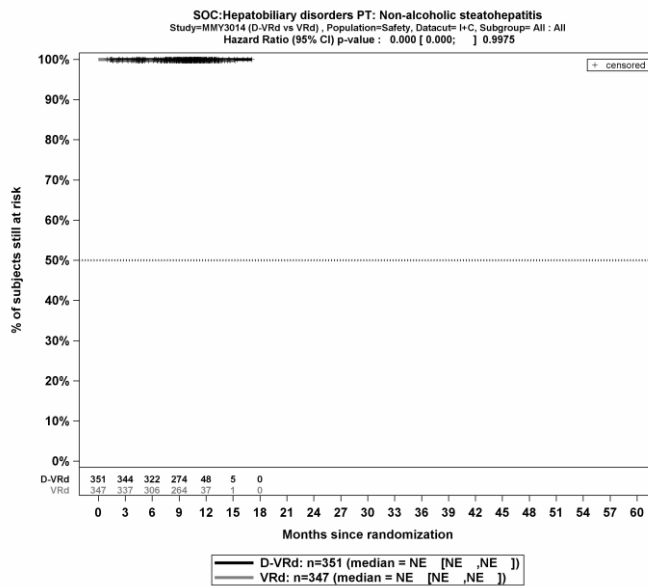
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Crushing Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



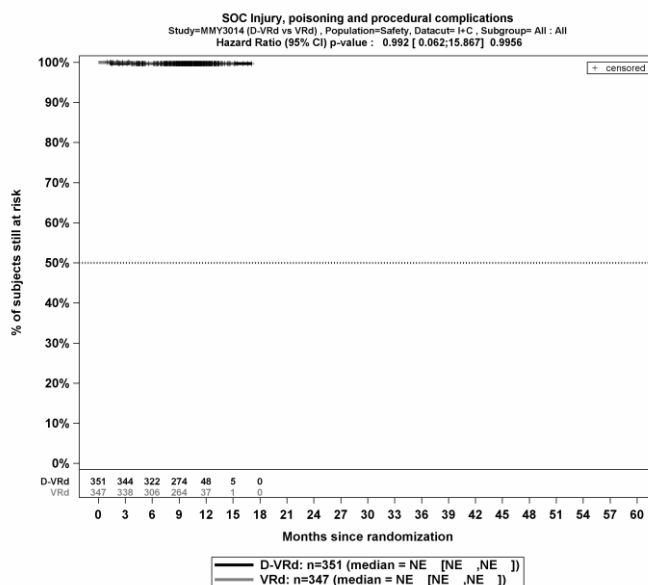
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



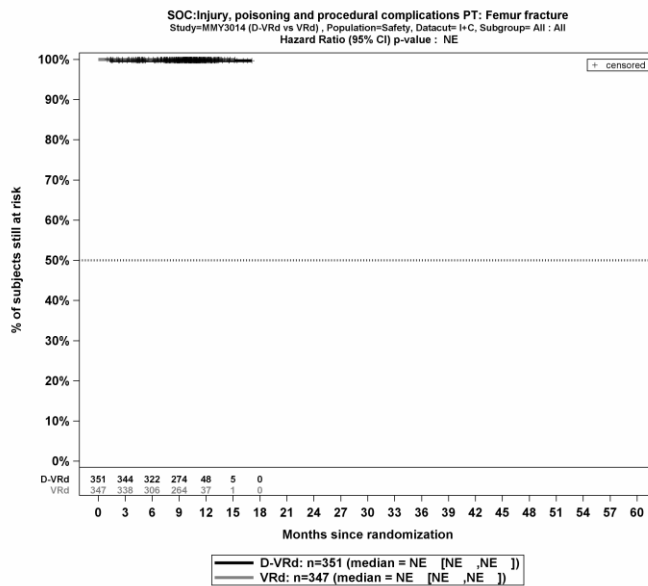
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Leberversagen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



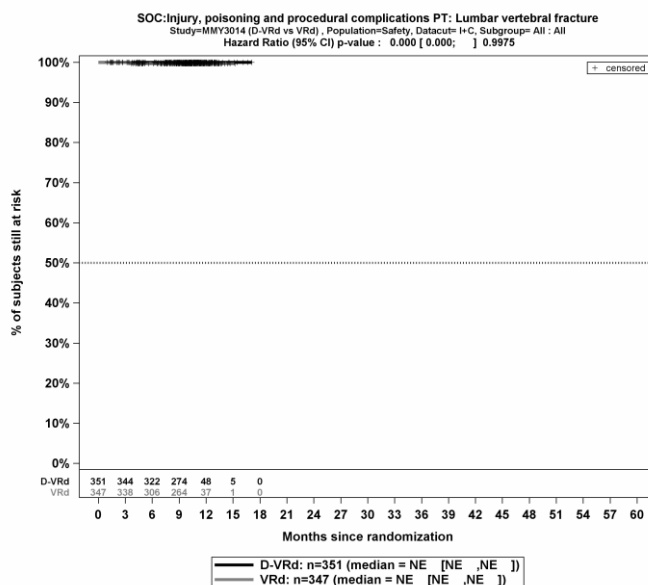
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Nicht-alkoholische Steatohepatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



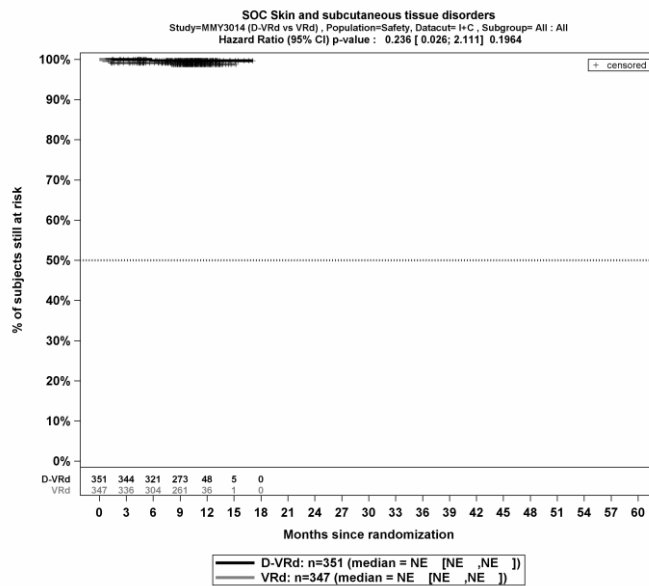
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



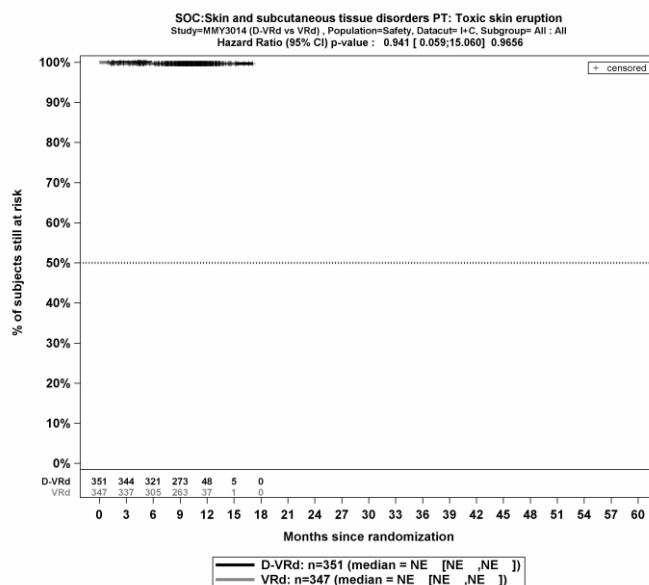
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Oberschenkelfraktur, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



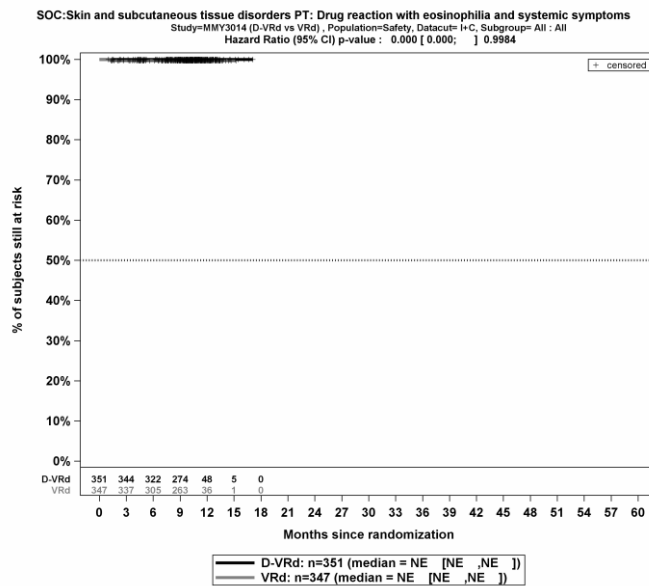
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Fraktur eines Lendenwirbels, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



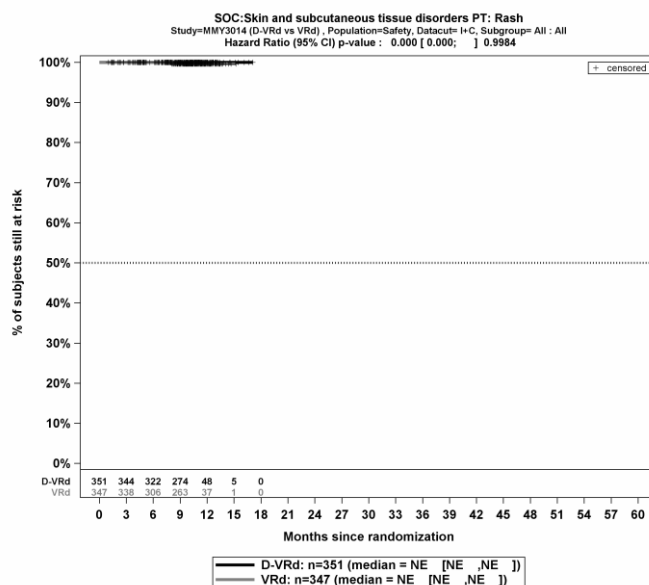
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



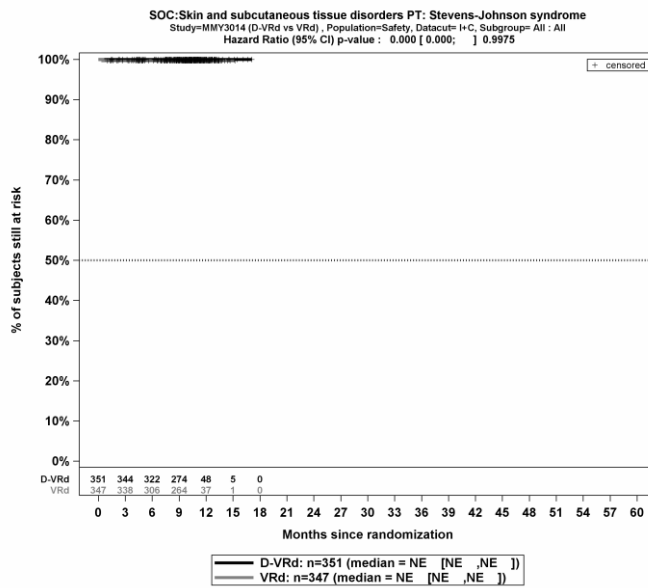
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Toxischer Hautausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



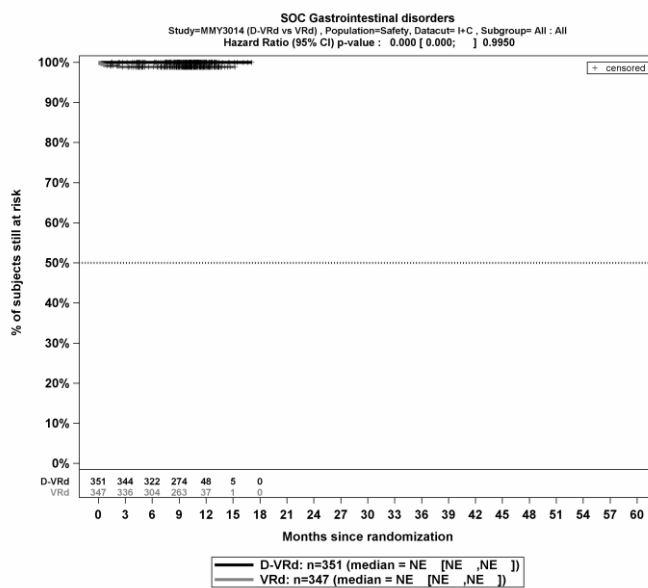
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



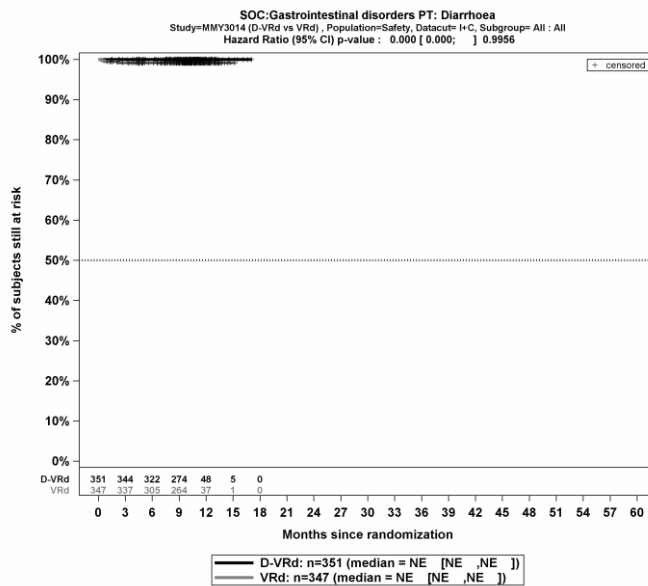
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Ausschlag, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



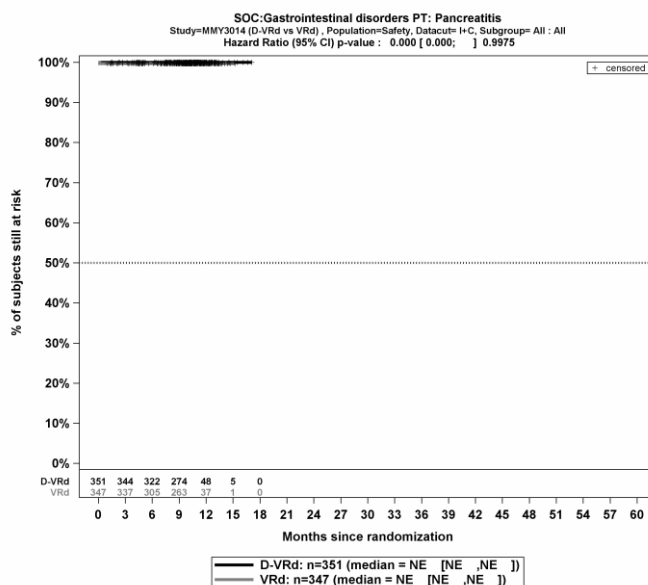
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Stevens-Johnson-Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



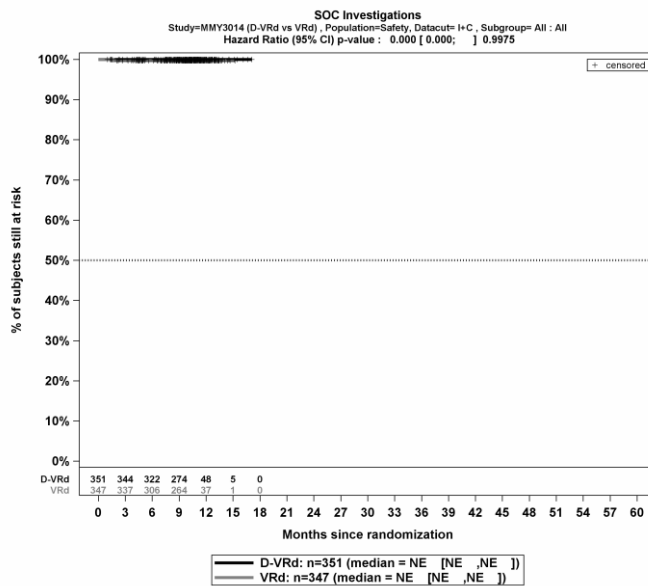
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



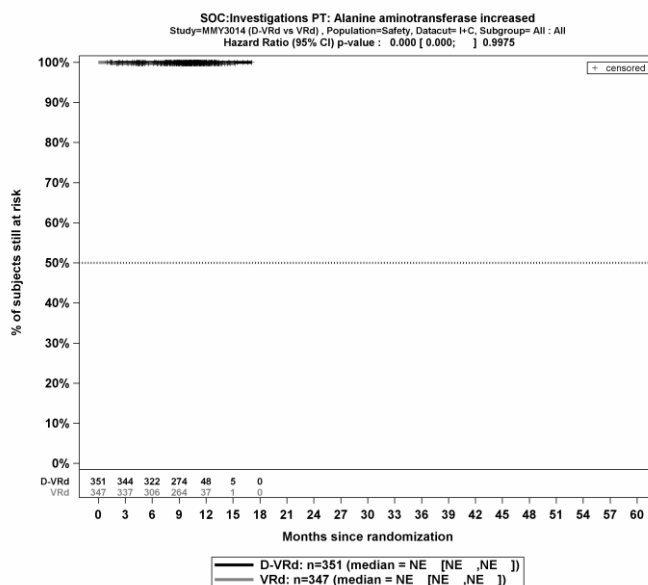
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



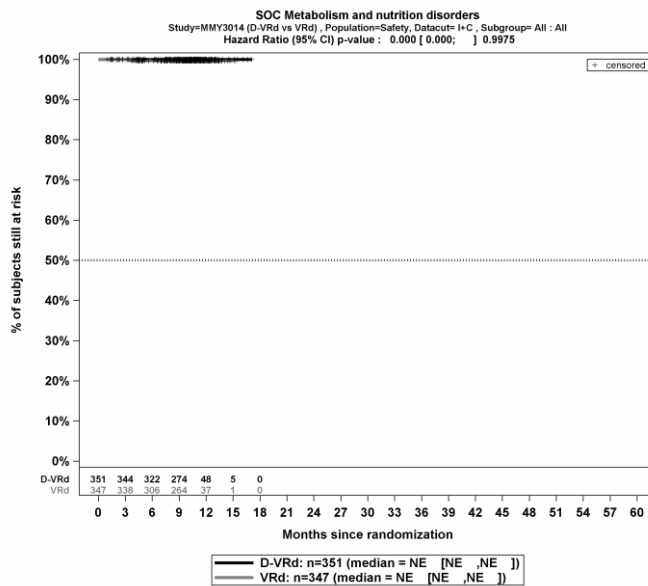
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Pankreatitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



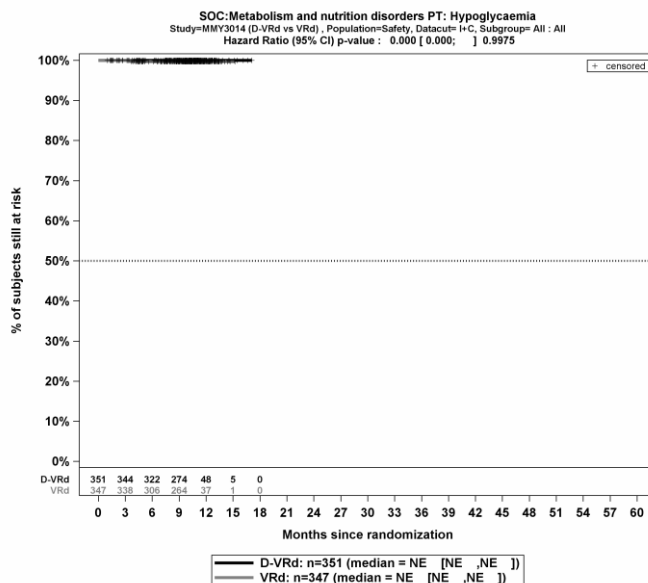
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



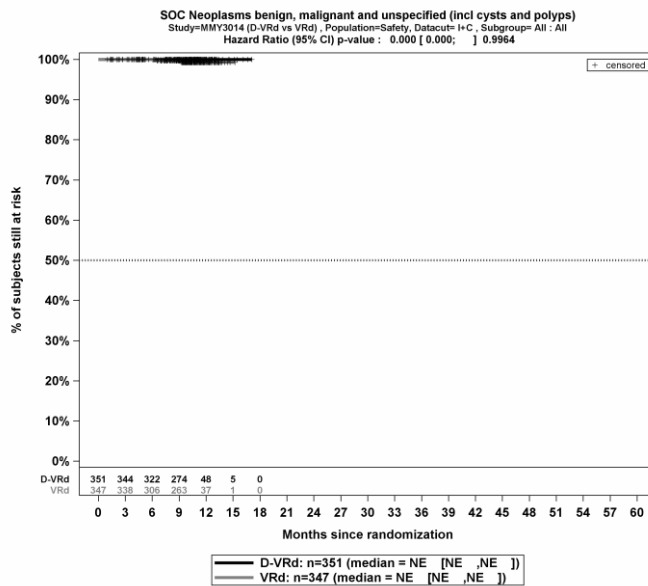
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



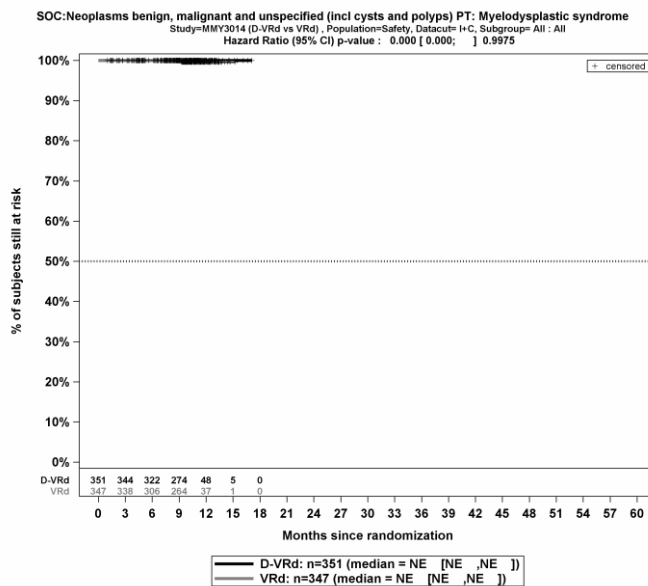
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



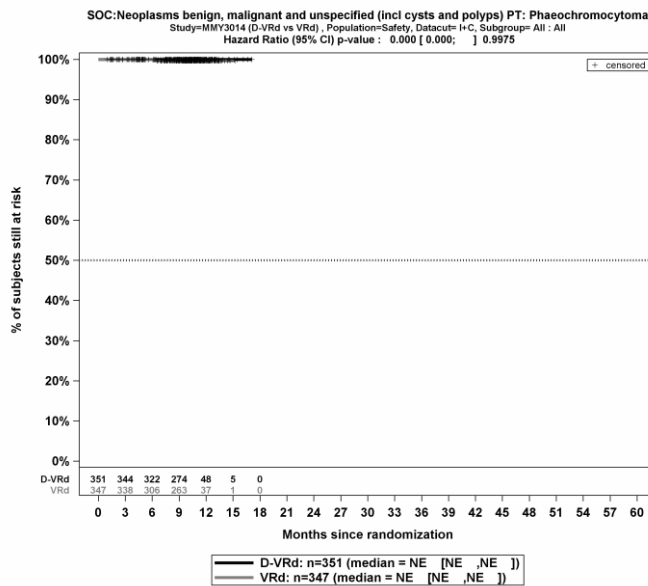
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Hypoglykämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

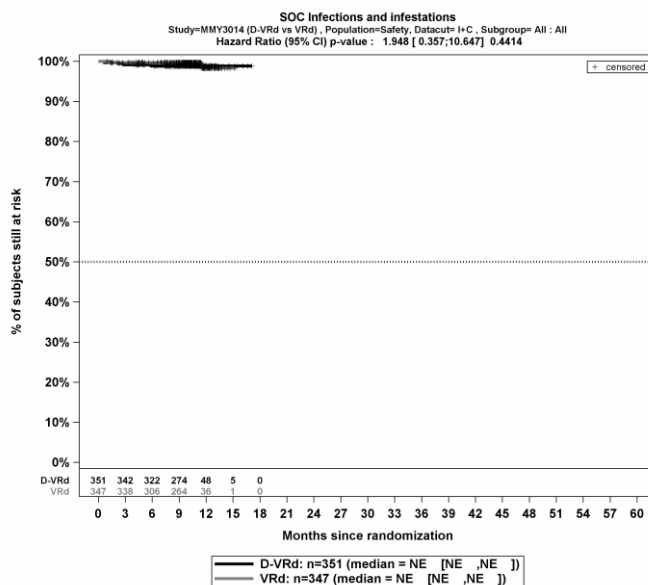


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Myelodysplastisches Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

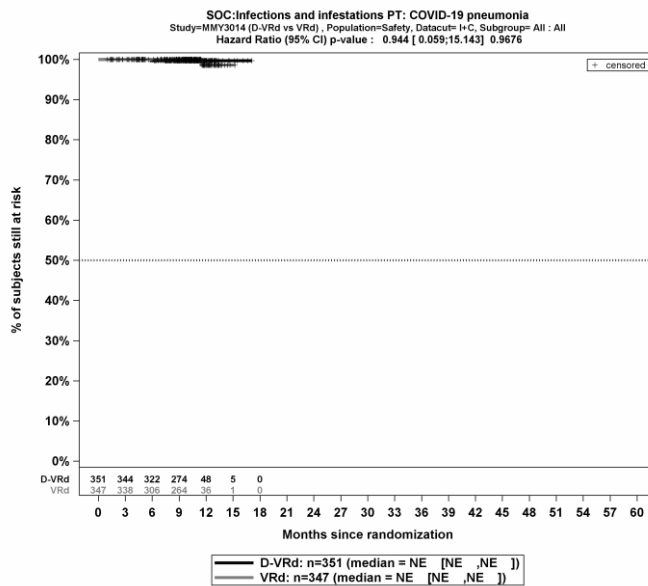


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), PT Phäochromozyten, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

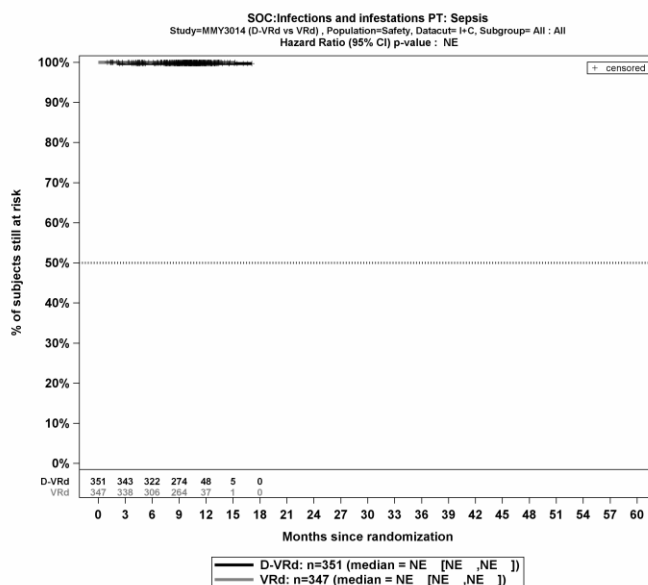
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)



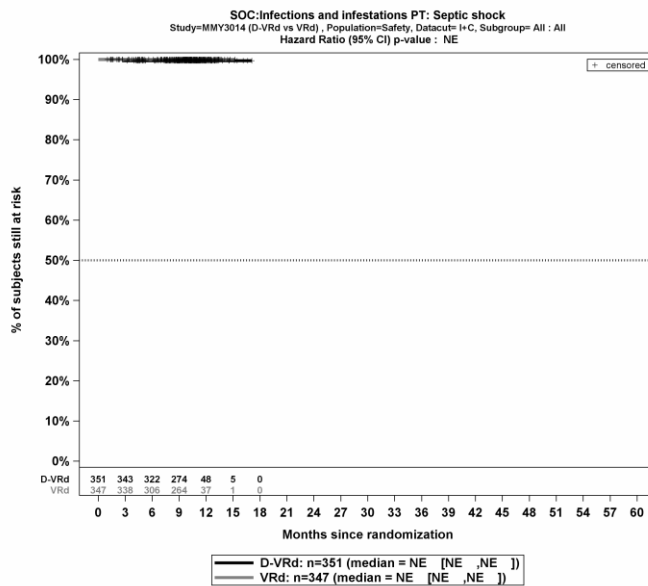
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



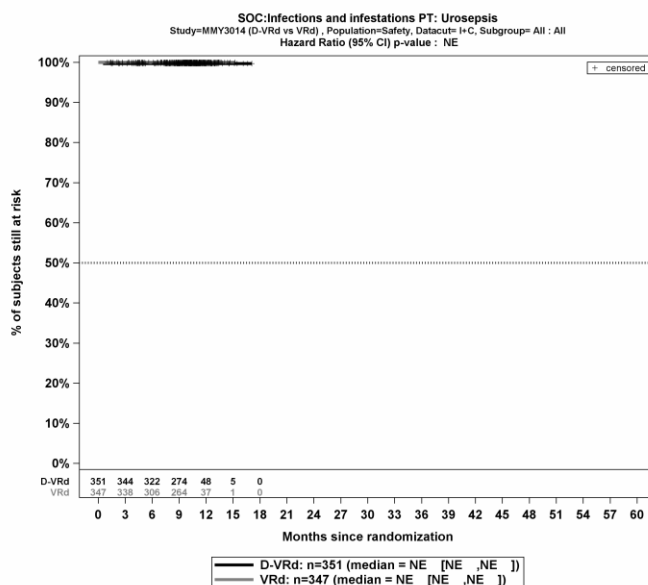
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT COVID-19-Lungenentzündung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



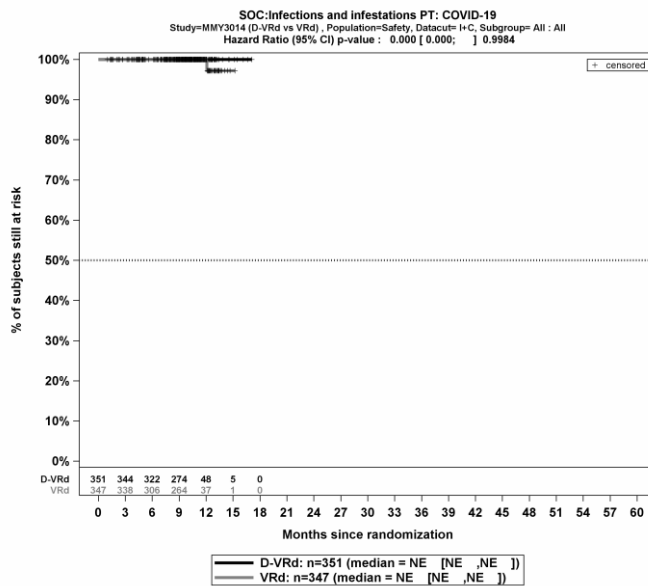
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Sepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



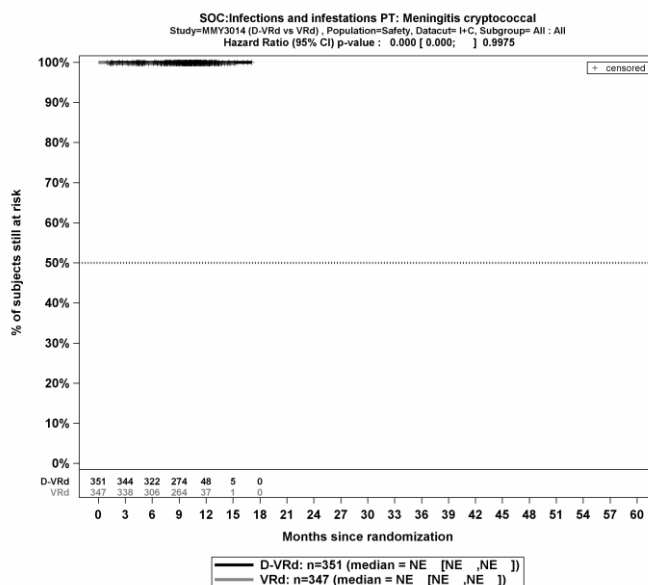
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Septischer Schock, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



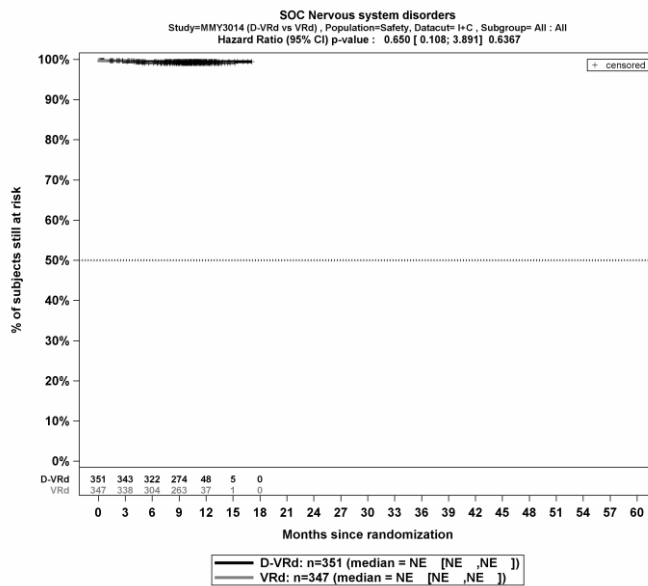
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Urosepsis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



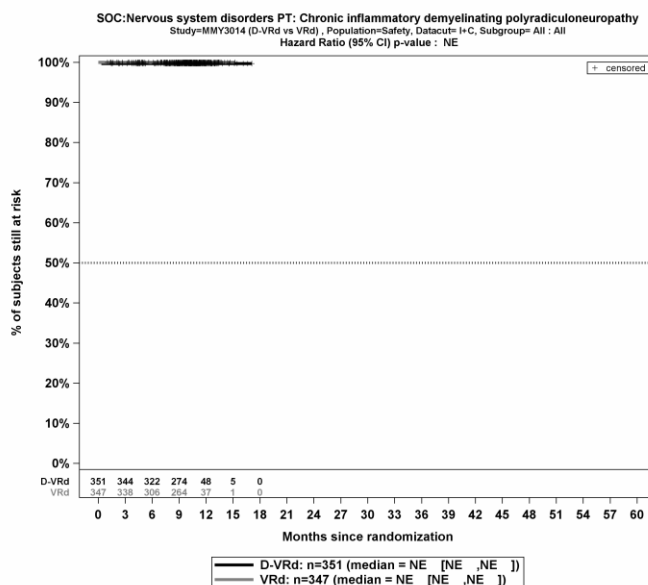
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT COVID-19, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



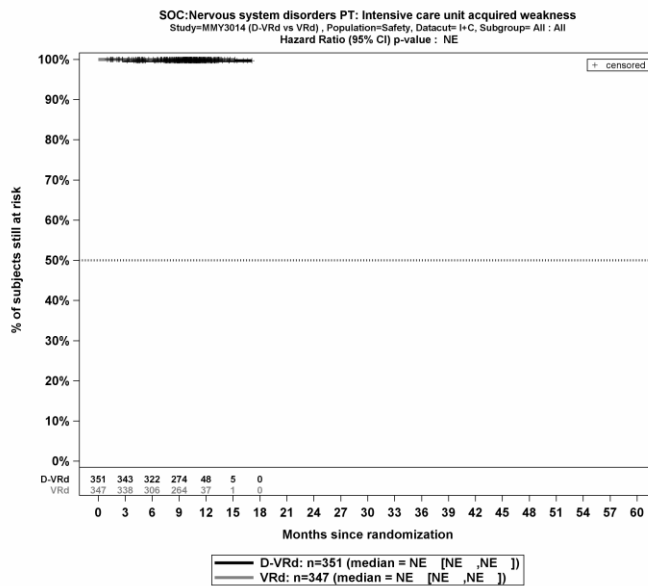
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Meningitis durch Kryptokokken, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



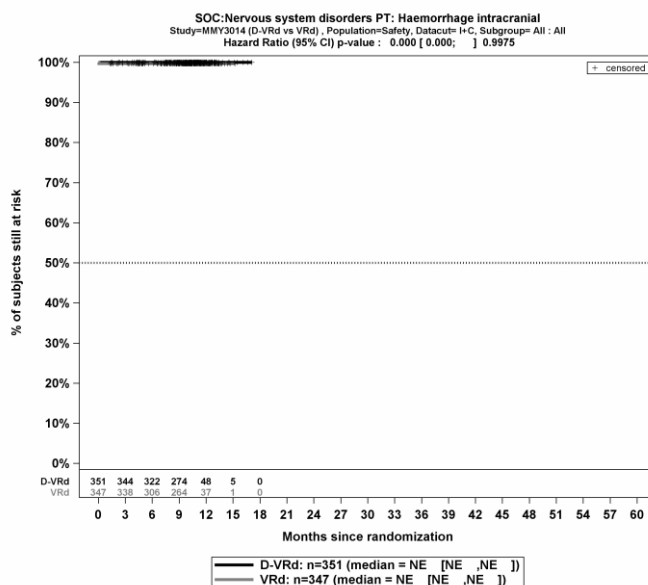
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Nervensystems, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



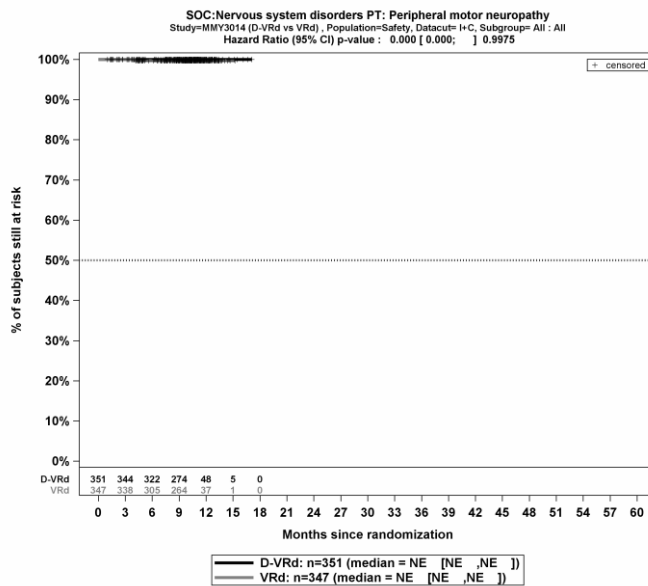
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



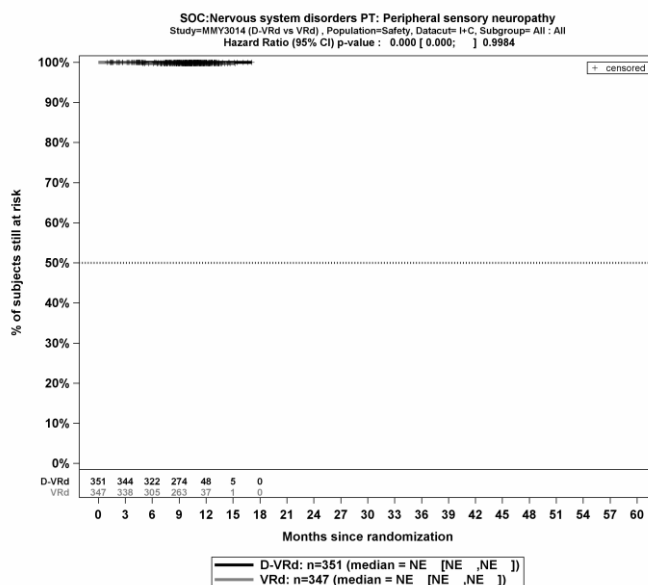
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Auf der Intensivstation erworbene Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



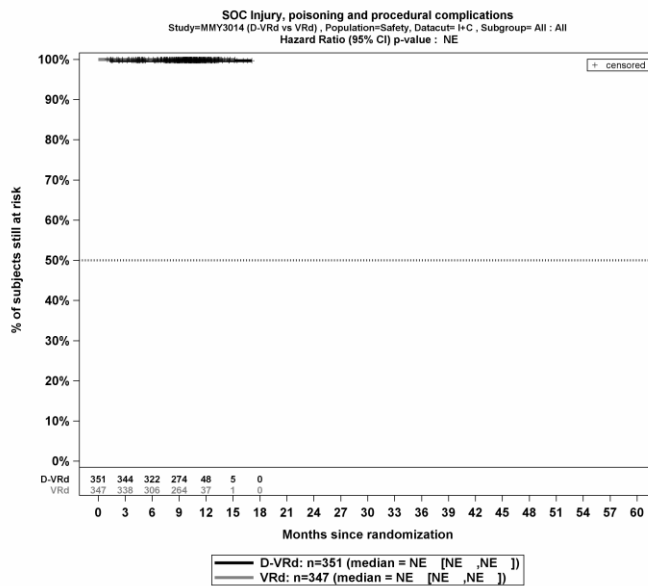
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Intrakranielle Blutung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



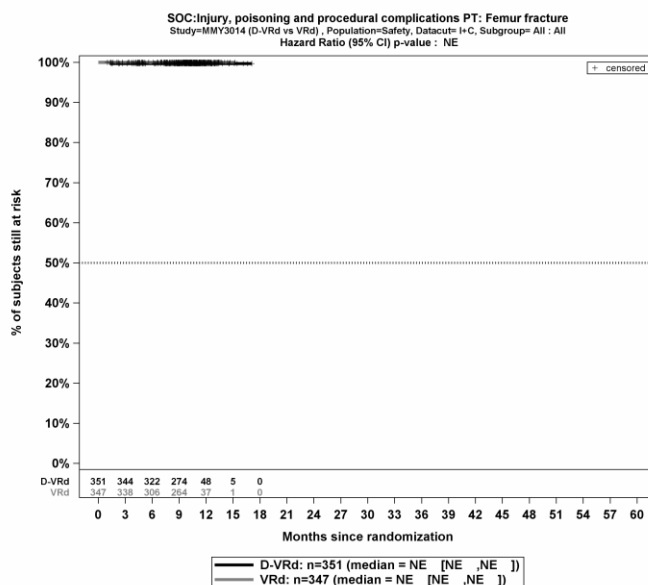
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Periphere motorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



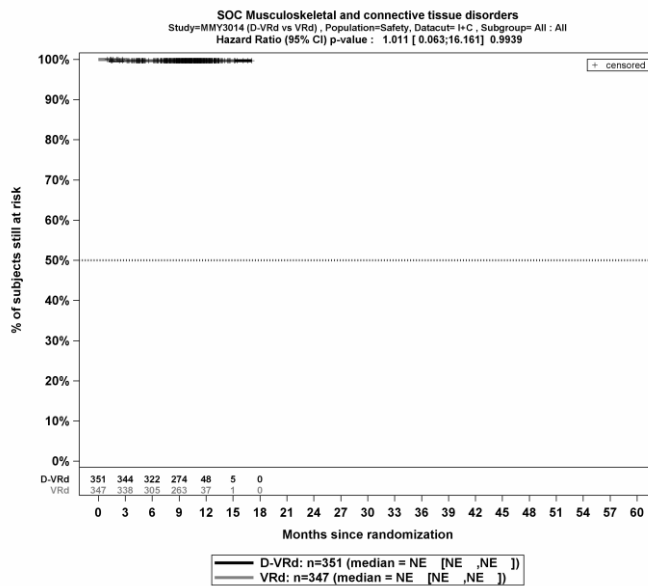
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Periphere sensorische Neuropathie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



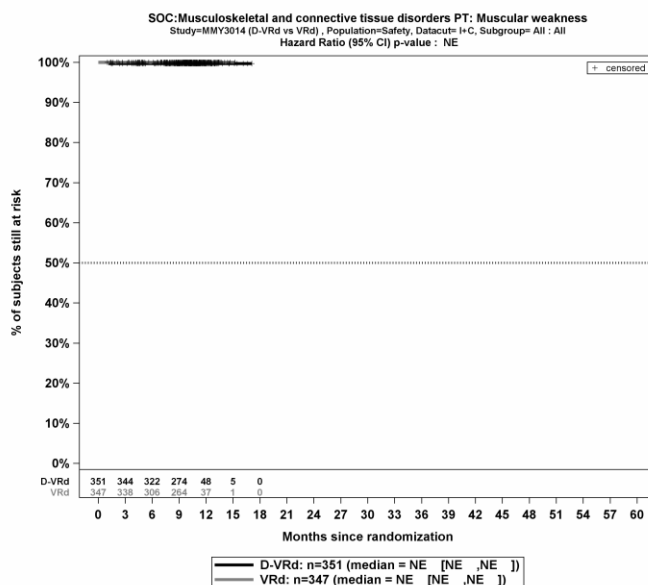
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



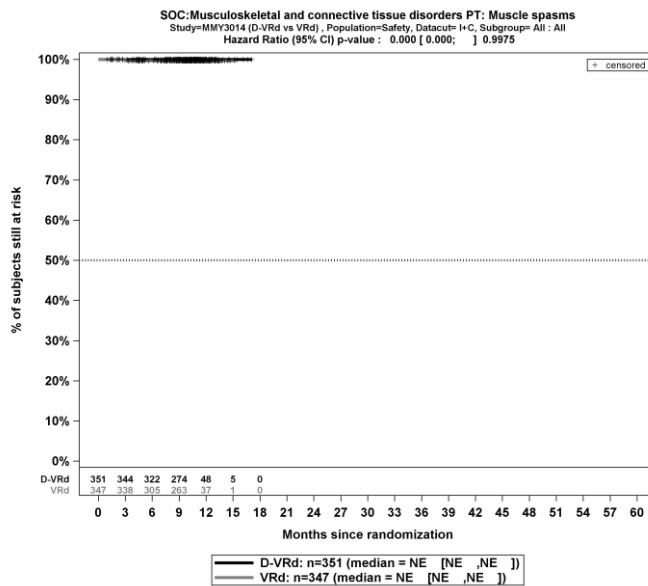
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Oberschenkelfraktur, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



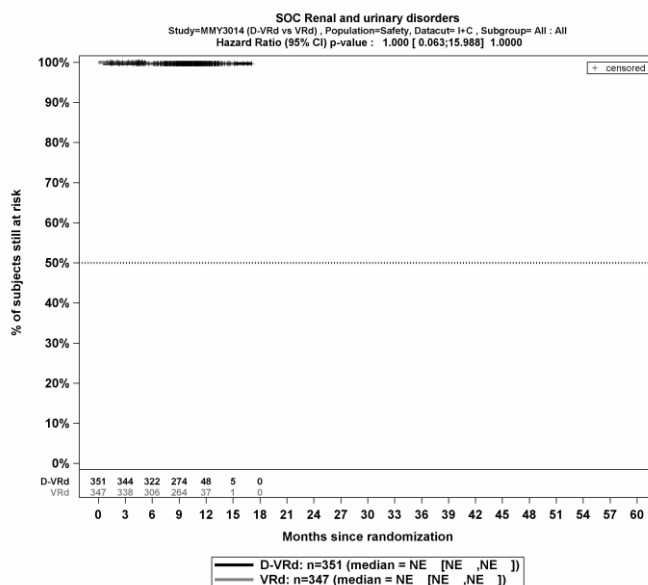
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



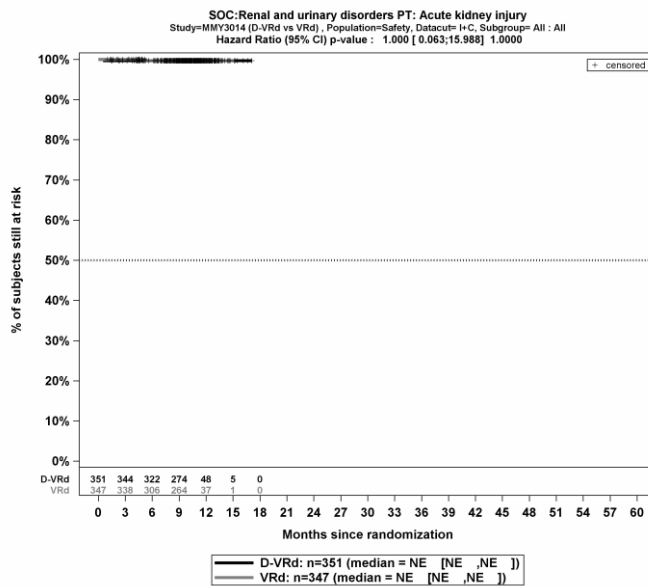
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Muskuläre Schwäche, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



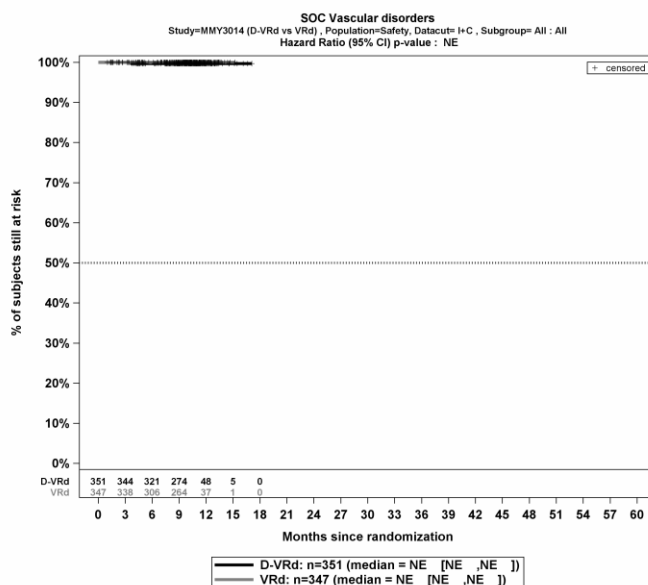
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Muskelspasmen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



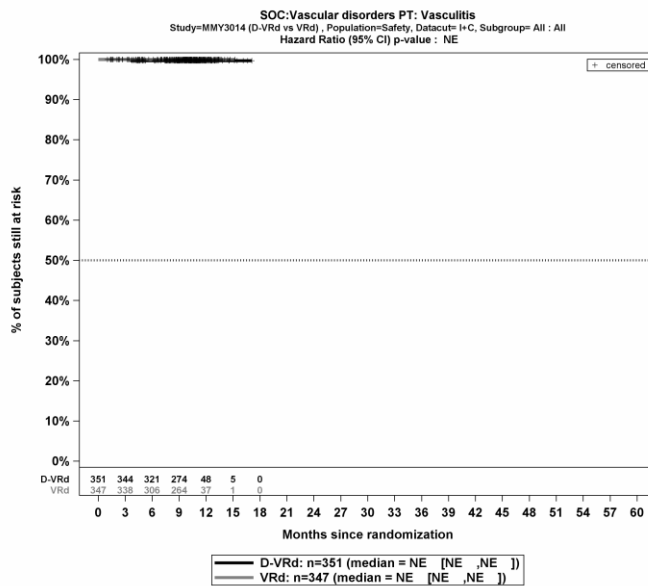
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



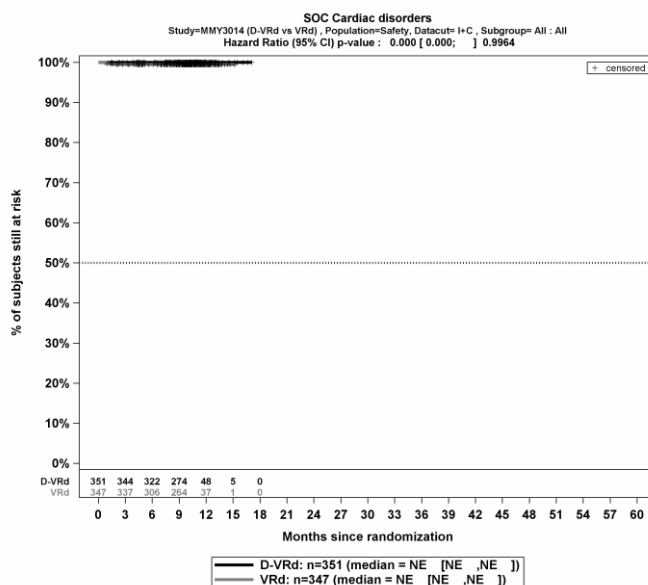
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Akute Nierenschädigung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



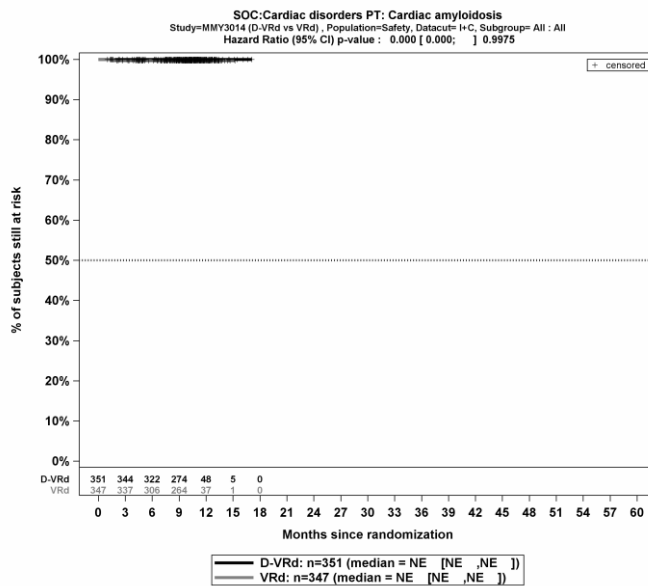
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Gefäßerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



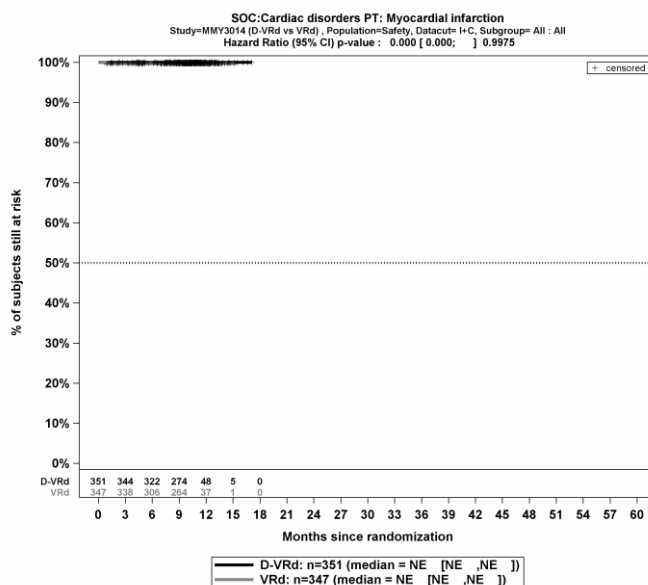
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Vaskulitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



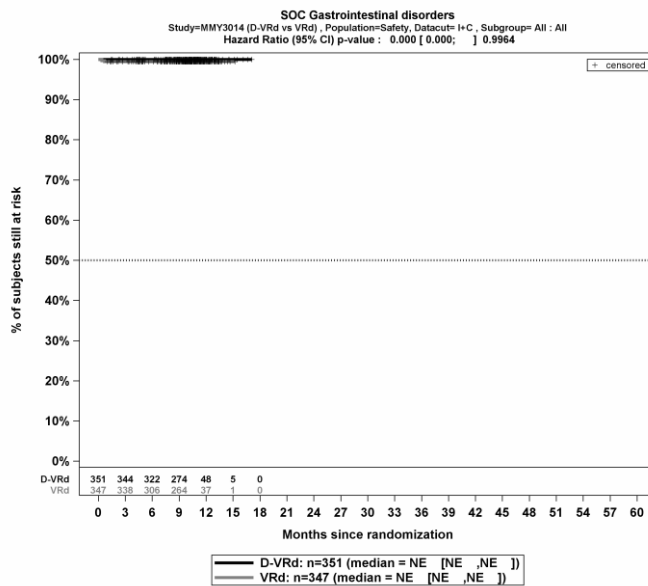
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Herzerkrankungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



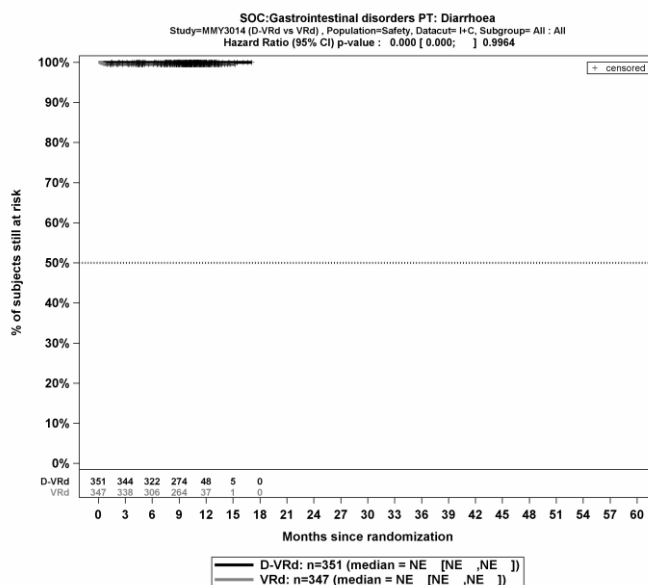
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Amyloidose des Herzens, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



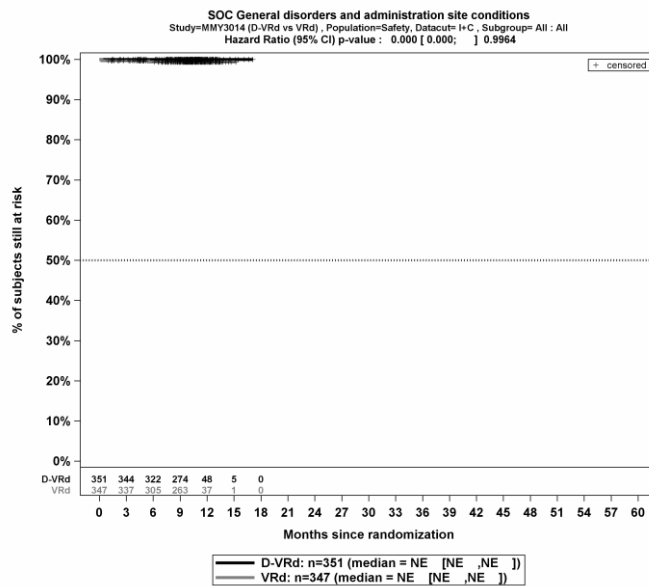
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Myokardinfarkt, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



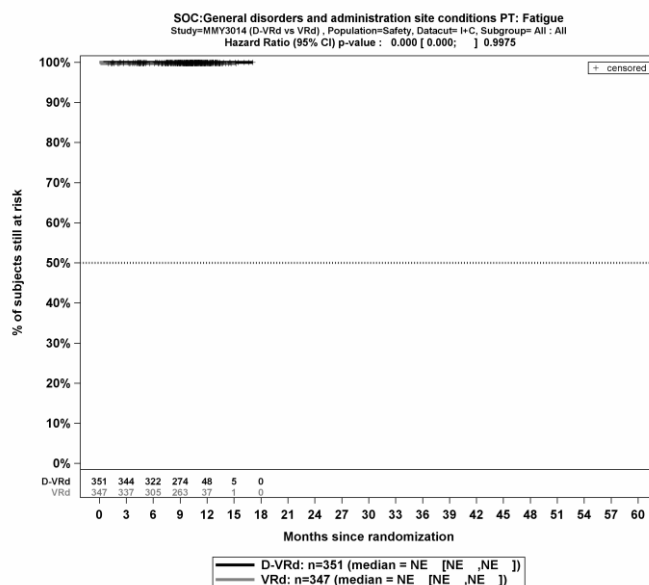
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



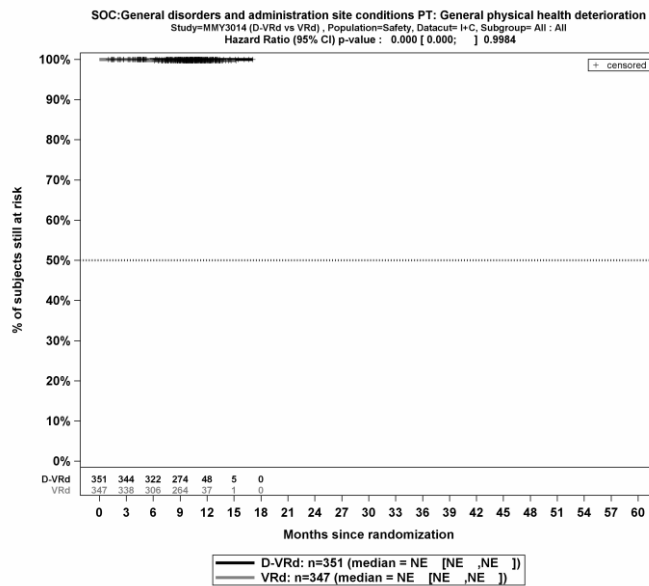
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Diarrhö, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



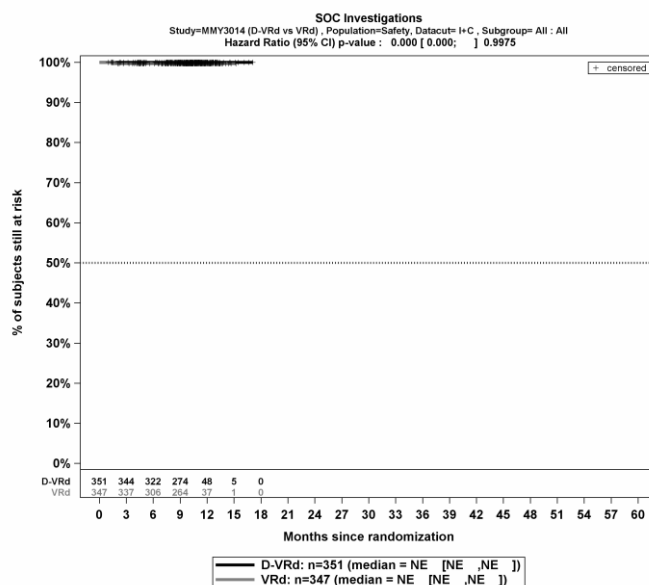
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



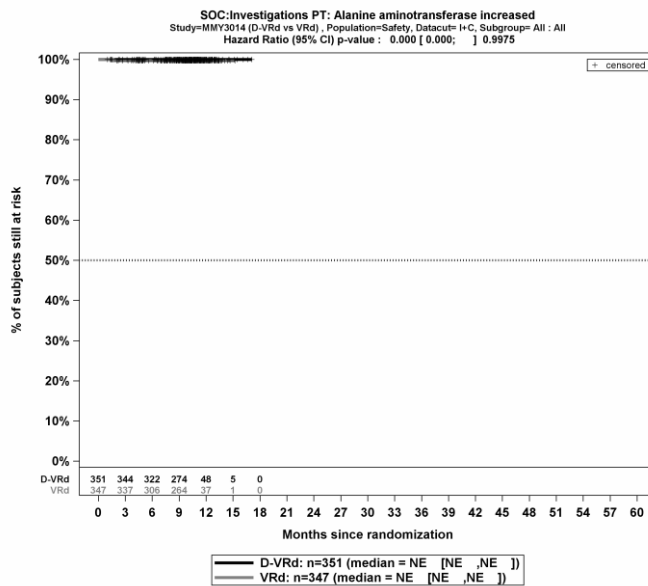
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Ermüdung, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



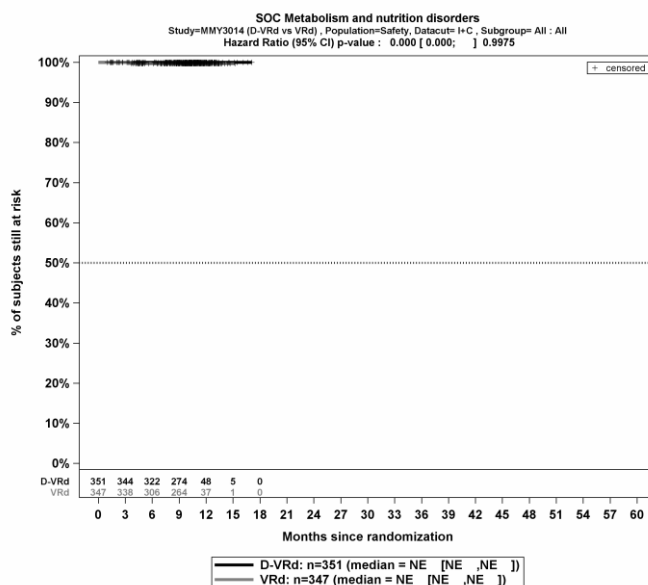
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



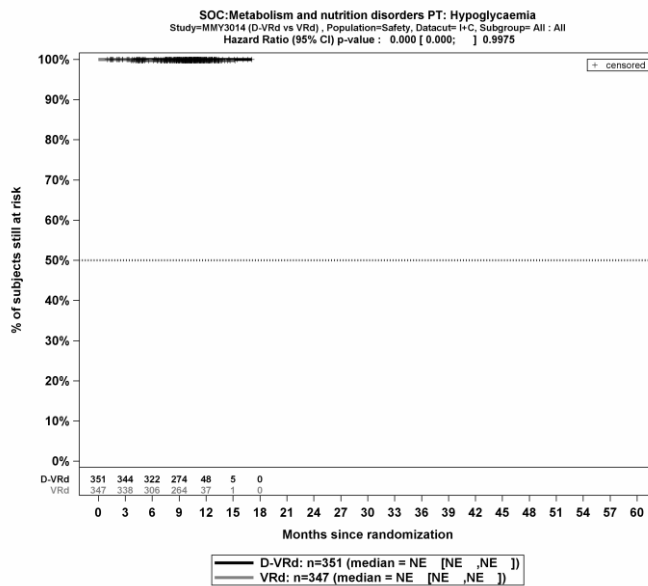
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Untersuchungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



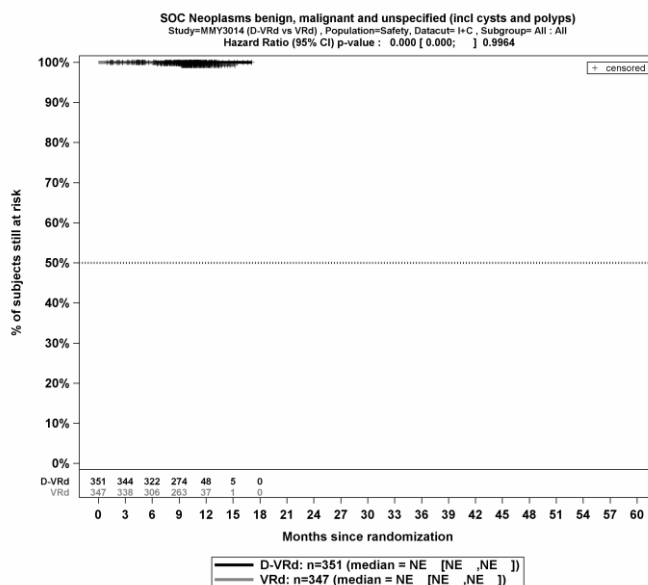
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Alaninaminotransferase erhöht, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



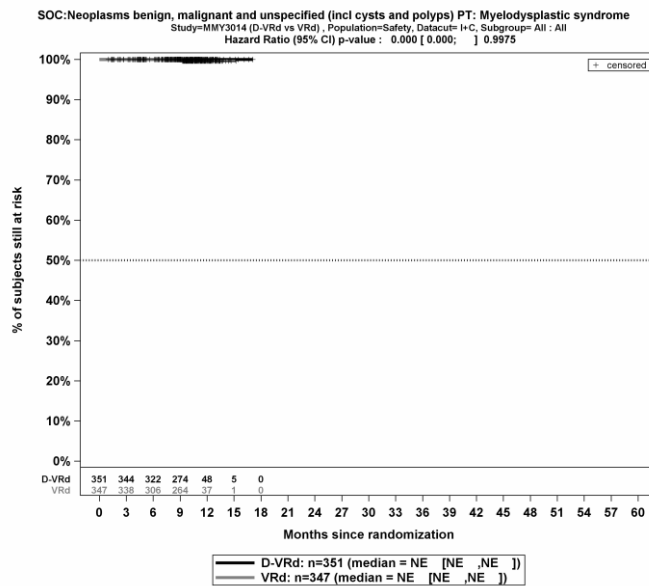
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



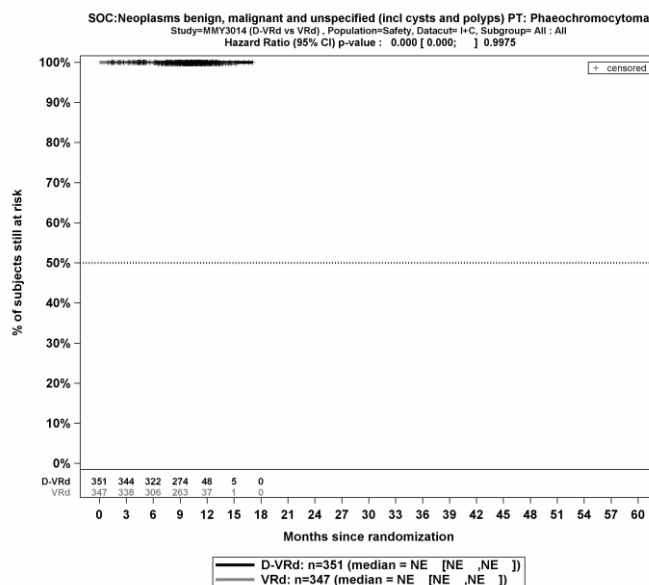
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Hypoglykämie, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



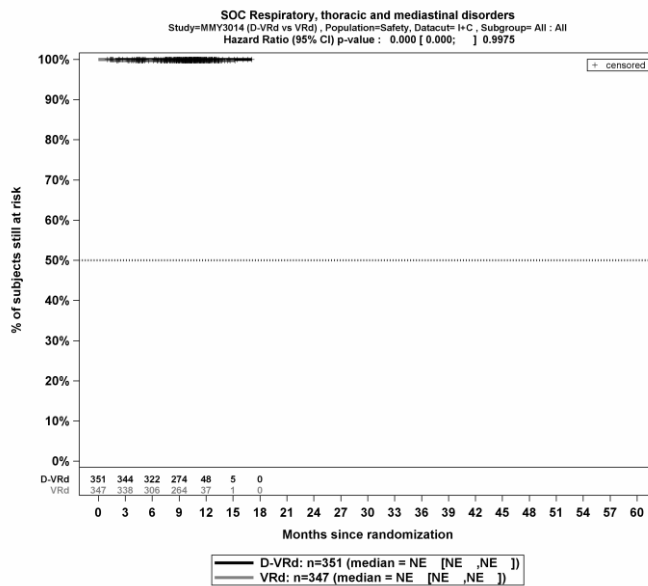
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



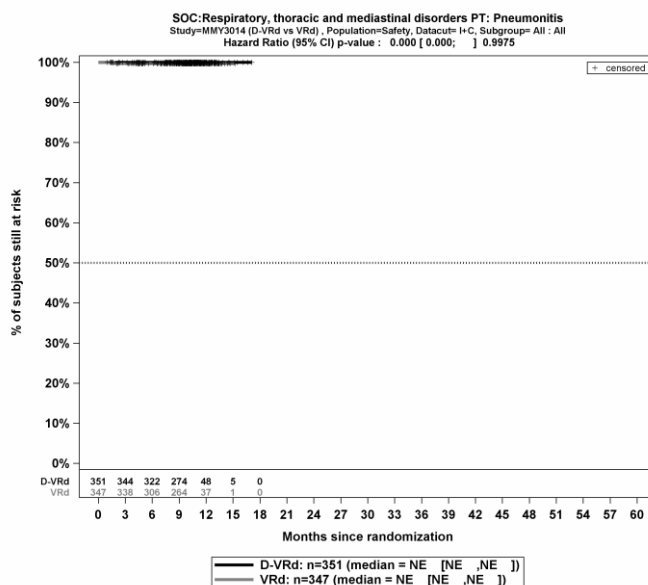
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Myelodysplastisches Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



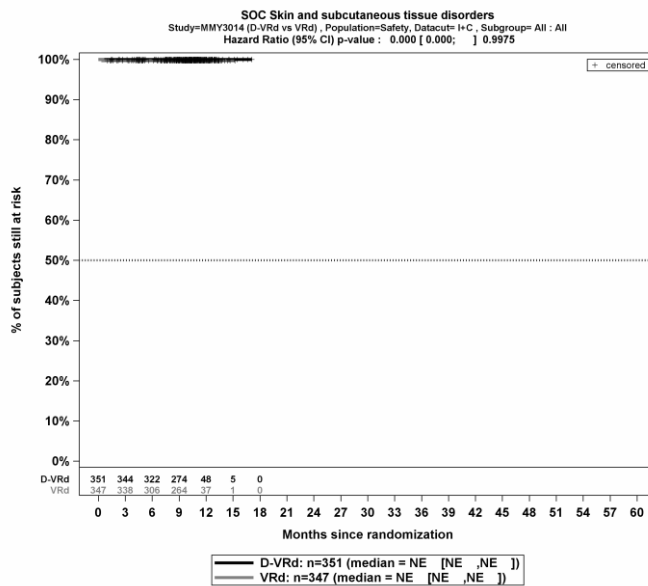
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Phäochromozyten, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



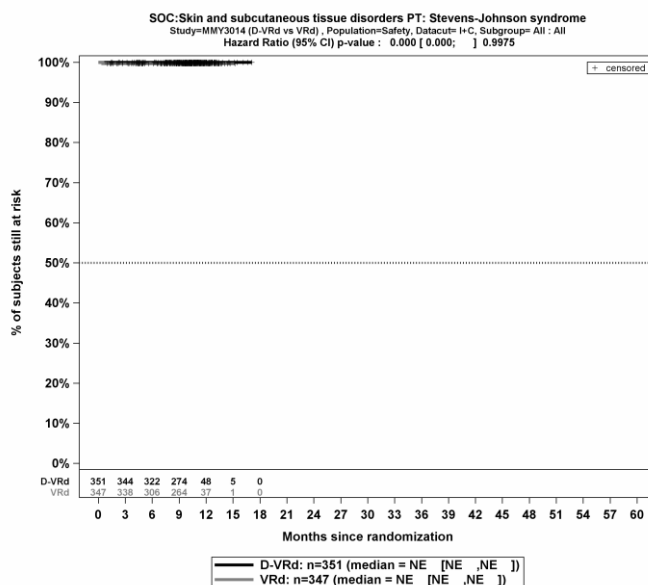
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Pneumonitis, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), PT Stevens-Johnson-Syndrom, Sicherheitspopulation, Studie PERSEUS, 1. Datenschnitt, Teilsequenz

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 4.2.5.8 beschrieben.

Studie PERSEUS

Die Subgruppenanalysen werden für die Studie PERSEUS für den 1. Datenschnitt (01.08.2023) präsentiert.

Gesamtsequenz**Mortalität****Gesamtüberleben**Tabelle 4-1 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	34/355 (9,6%)	NA [NA; NA]	44/354 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1684
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2193					
männlich	25/211 (11,8%)	NA [NA; NA]	26/205 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,52; 1,57] p=0,7300
weiblich	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	18/149 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,22; 1,10] p=0,0845
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2116					
<65 Jahre	20/261 (7,7%)	NA [NA; NA]	32/267 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,35; 1,06] p=0,0790
≥65 Jahre	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,52; 2,41] p=0,7805
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4361					
<50 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,17; 3,36] p=0,7092
50 bis <65 Jahre	17/207 (8,2%)	NA [NA; NA]	28/213 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,32; 1,07] p=0,0812
≥65 Jahre	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	12/87 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,52; 2,41] p=0,7805
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3239					
weiß	32/330 (9,7%)	NA [NA; NA]	38/323 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,50; 1,29] p=0,3709
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,07; 1,72] p=0,1954
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4883					

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
Stadium I	12/186 (6,5%)	NA [NA; NA]	11/178 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,46; 2,37] p=0,9151
Stadium II	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	19/125 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,24; 1,13] p=0,0998
Stadium III	12/55 (21,8%)	NA [NA; NA]	14/50 (28,0%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,34; 1,61] p=0,4565
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3125					
IgG	18/204 (8,8%)	NA [NA; NA]	27/185 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,31; 1,02] p=0,0595
Nicht-IgG	8/78 (10,3%)	NA [NA; NA]	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,39; 2,53] p=0,9967
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6833					
Hochrisiko	14/76 (18,4%)	NA [NA; NA]	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,42; 1,76] p=0,6839
Standardrisiko	19/264 (7,2%)	NA [NA; NA]	26/266 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,40; 1,29] p=0,2641
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [6,83; NA]	0,31 [0,03; 3,45] p=0,3427
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4431					
ECOG-PS 0	18/221 (8,1%)	NA [NA; NA]	21/230 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,46; 1,63] p=0,6577
ECOG-PS ≥1	16/134 (11,9%)	NA [NA; NA]	23/124 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1243
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0768					
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,04; 0,70] p=0,0153
>65 bis 85 kg	21/175 (12,0%)	NA [NA; NA]	18/149 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9183
>85 kg	11/97 (11,3%)	NA [NA; NA]	10/91 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,42; 2,33] p=0,9805
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4244					
<60 ml/min	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,10; 1,57] p=0,1858

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
60 bis <90 ml/min	14/147 (9,5%)	NA [NA; NA]	20/140 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,32; 1,25] p=0,1862
≥90 ml/min	17/175 (9,7%)	NA [NA; NA]	18/184 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,51; 1,91] p=0,9614
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9262					
normal	28/311 (9,0%)	NA [NA; NA]	35/305 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2759
beeinträchtigt	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	9/48 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,25; 1,95] p=0,4871
Gesamtüberleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7209					
Europa	32/321 (10,0%)	NA [NA; NA]	40/316 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,48; 1,21] p=0,2455
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,10; 2,88] p=0,4596

Morbidität**Progressionsfreies Überleben**Tabelle 4-2 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	50/355 (14,1%)	NA [NA; NA]	103/354 (29,1%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,30; 0,59] p<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1361					
männlich	36/211 (17,1%)	NA [NA; NA]	61/205 (29,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,34; 0,77] p=0,0014
weiblich	14/144 (9,7%)	NA [NA; NA]	42/149 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,16; 0,53] p<0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0025					
<65 Jahre	30/261 (11,5%)	NA [NA; NA]	84/267 (31,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,20; 0,46] p<0,0001
≥65 Jahre	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]	19/87 (21,8%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,52; 1,81] p=0,9188
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0103					
<50 Jahre	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	19/54 (35,2%)	NA [35,28; NA]	0,32 [0,14; 0,77] p=0,0104
50 bis <65 Jahre	23/207 (11,1%)	NA [NA; NA]	65/213 (30,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,19; 0,48] p<0,0001
≥65 Jahre	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]	19/87 (21,8%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,52; 1,81] p=0,9188
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9201					
weiß	47/330 (14,2%)	NA [NA; NA]	95/323 (29,4%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,30; 0,60] p<0,0001
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	8/31 (25,8%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,11; 1,50] p=0,1747
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9040					

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
Stadium I	18/186 (9,7%)	NA [NA; NA]	35/178 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,26; 0,81] p=0,0071
Stadium II	19/114 (16,7%)	NA [NA; NA]	43/125 (34,4%)	NA [44,75; NA]	0,37 [0,21; 0,64] p=0,0003
Stadium III	13/55 (23,6%)	NA [NA; NA]	25/50 (50,0%)	41,92 [32,00; NA]	0,42 [0,22; 0,83] p=0,0118
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5735					
IgG	28/204 (13,7%)	NA [NA; NA]	58/185 (31,4%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,23; 0,57] p<0,0001
Nicht-IgG	13/78 (16,7%)	NA [NA; NA]	31/96 (32,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,24; 0,88] p=0,0184
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2279					
Hochrisiko	24/76 (31,6%)	NA [NA; NA]	38/78 (48,7%)	44,12 [35,52; NA]	0,59 [0,36; 0,99] p=0,0463
Standardrisiko	25/264 (9,5%)	NA [NA; NA]	62/266 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,22; 0,56] p<0,0001
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [5,55; NA]	0,16 [0,02; 1,56] p=0,1150
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9389					
ECOG-PS 0	28/221 (12,7%)	NA [NA; NA]	60/230 (26,1%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,27; 0,66] p=0,0002
ECOG-PS ≥1	22/134 (16,4%)	NA [NA; NA]	43/124 (34,7%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,25; 0,69] p=0,0007
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3388					
≤65 kg	9/82 (11,0%)	NA [NA; NA]	37/114 (32,5%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,13; 0,57] p=0,0005
>65 bis 85 kg	26/175 (14,9%)	NA [NA; NA]	44/149 (29,5%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,28; 0,73] p=0,0013
>85 kg	15/97 (15,5%)	NA [NA; NA]	22/91 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,29; 1,09] p=0,0904
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9900					
<60 ml/min	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	9/30 (30,0%)	NA [37,29; NA]	0,38 [0,13; 1,13] p=0,0809

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
60 bis <90 ml/min	21/147 (14,3%)	NA [NA; NA]	40/140 (28,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,25; 0,72] p=0,0015
≥90 ml/min	24/175 (13,7%)	NA [NA; NA]	54/184 (29,3%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,26; 0,69] p=0,0005
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3723					
normal	41/311 (13,2%)	NA [NA; NA]	88/305 (28,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,27; 0,57] p<0,0001
beeinträchtigt	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	15/48 (31,3%)	NA [43,17; NA]	0,59 [0,26; 1,36] p=0,2162
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1322					
Europa	48/321 (15,0%)	NA [NA; NA]	90/316 (28,5%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,32; 0,65] p<0,0001
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	13/38 (34,2%)	NA [35,05; NA]	0,14 [0,03; 0,63] p=0,0105

Zeit bis zur KrankheitsprogressionTabelle 4-3 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur Krankheitsprogression					
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	35/355 (9,9%)	NA [NA; NA]	84/354 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,24; 0,53] p<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1087					
männlich	26/211 (12,3%)	NA [NA; NA]	49/205 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,28; 0,73] p=0,0012
weiblich	9/144 (6,3%)	NA [NA; NA]	35/149 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,11; 0,46] p<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0096					
<65 Jahre	22/261 (8,4%)	NA [NA; NA]	70/267 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,16; 0,42] p<0,0001
≥65 Jahre	13/94 (13,8%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,40; 1,82] p=0,6869
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0280					
<50 Jahre	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	17/54 (31,5%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,15; 0,87] p=0,0231
50 bis <65 Jahre	15/207 (7,2%)	NA [NA; NA]	53/213 (24,9%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,13; 0,42] p<0,0001
≥65 Jahre	13/94 (13,8%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,40; 1,82] p=0,6869
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5818					
weiß	32/330 (9,7%)	NA [NA; NA]	78/323 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,13; 2,12] p=0,3694
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9203					
Stadium I	13/186 (7,0%)	NA [NA; NA]	29/178 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,21; 0,76] p=0,0057

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
Stadium II	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	36/125 (28,8%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,17; 0,59] p=0,0003
Stadium III	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [36,83; NA]	0,34 [0,15; 0,77] p=0,0099
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1624					
IgG	18/204 (8,8%)	NA [NA; NA]	50/185 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001
Nicht-IgG	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,25; 0,99] p=0,0478
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2173					
Hochrisiko	21/76 (27,6%)	NA [NA; NA]	36/78 (46,2%)	45,63 [36,86; NA]	0,55 [0,32; 0,94] p=0,0281
Standardrisiko	14/264 (5,3%)	NA [NA; NA]	46/266 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,14; 0,47] p<0,0001
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [5,55; NA]	NA [NA; NA] p=0,9979
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5339					
ECOG-PS 0	18/221 (8,1%)	NA [NA; NA]	51/230 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,18; 0,54] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	17/134 (12,7%)	NA [NA; NA]	33/124 (26,6%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,23; 0,73] p=0,0025
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7950					
≤65 kg	9/82 (11,0%)	NA [NA; NA]	30/114 (26,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,16; 0,70] p=0,0036
>65 bis 85 kg	17/175 (9,7%)	NA [NA; NA]	38/149 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0002
>85 kg	9/97 (9,3%)	NA [NA; NA]	16/91 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,21; 1,05] p=0,0671
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9097					
<60 ml/min	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [40,74; NA]	0,27 [0,05; 1,38] p=0,1146
60 bis <90 ml/min	15/147 (10,2%)	NA [NA; NA]	35/140 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,19; 0,63] p=0,0005

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
≥90 ml/min	18/175 (10,3%)	NA [NA; NA]	44/184 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,22; 0,67] p=0,0007
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3632					
normal	28/311 (9,0%)	NA [NA; NA]	71/305 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,21; 0,51] p<0,0001
beeinträchtigt	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	13/48 (27,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,22; 1,37] p=0,1973
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1148					
Europa	34/321 (10,6%)	NA [NA; NA]	72/316 (22,8%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,27; 0,60] p<0,0001
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	12/38 (31,6%)	NA [39,59; NA]	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0152

AnsprechrateTabelle 4-4 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechrate*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Komplettes Ansprechen oder besser					
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	312/355 (87,9%)	248/354 (70,1%)	3,13 [2,11; 4,64] p<0,0001	1,26 [1,16; 1,36] p<0,0001	17,90% [12,10%; 23,70%] p<0,0001
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9713					
männlich	185/211 (87,7%)	143/205 (69,8%)	3,08 [1,86; 5,12] p<0,0001	1,26 [1,13; 1,39] p<0,0001	17,90% [10,20%; 25,60%] p<0,0001
weiblich	127/144 (88,2%)	105/149 (70,5%)	3,13 [1,69; 5,80] p=0,0002	1,25 [1,11; 1,41] p=0,0002	17,70% [8,70%; 26,70%] p=0,0001
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0783					
<65 Jahre	235/261 (90,0%)	186/267 (69,7%)	3,94 [2,43; 6,37] p<0,0001	1,29 [1,18; 1,41] p<0,0001	20,40% [13,80%; 27,00%] p<0,0001
≥65 Jahre	77/94 (81,9%)	62/87 (71,3%)	1,83 [0,91; 3,68] p=0,0908	1,15 [0,98; 1,35] p=0,0956	10,70% [-1,60%; 22,90%] p=0,0893
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0500					
<50 Jahre	45/54 (83,3%)	39/54 (72,2%)	1,92 [0,76; 4,88] p=0,1669	1,15 [0,94; 1,42] p=0,1690	11,10% [-4,40%; 26,70%] p=0,1611
50 bis <65 Jahre	190/207 (91,8%)	147/213 (69,0%)	5,02 [2,82; 8,92] p<0,0001	1,33 [1,21; 1,47] p<0,0001	22,80% [15,50%; 30,00%] p<0,0001
≥65 Jahre	77/94 (81,9%)	62/87 (71,3%)	1,83 [0,91; 3,68] p=0,0908	1,15 [0,98; 1,35] p=0,0956	10,70% [-1,60%; 22,90%] p=0,0893
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5975					
weiß	289/330 (87,6%)	226/323 (70,0%)	3,02 [2,02; 4,53] p<0,0001	1,25 [1,15; 1,36] p<0,0001	17,60% [11,50%; 23,70%] p<0,0001

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

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
andere	23/25 (92,0%)	22/31 (71,0%)	4,71 [0,91; 24,25] p=0,0510	1,30 [1,01; 1,67] p=0,0444	21,00% [1,80%; 40,20%] p=0,0317
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4532					
Stadium I	167/186 (89,8%)	129/178 (72,5%)	3,34 [1,87; 5,95] p<0,0001	1,24 [1,12; 1,37] p<0,0001	17,30% [9,40%; 25,20%] p<0,0001
Stadium II	101/114 (88,6%)	84/125 (67,2%)	3,79 [1,91; 7,54] p<0,0001	1,32 [1,15; 1,51] p<0,0001	21,40% [11,30%; 31,50%] p<0,0001
Stadium III	44/55 (80,0%)	34/50 (68,0%)	1,88 [0,77; 4,58] p=0,1620	1,18 [0,93; 1,48] p=0,1689	12,00% [-4,70%; 28,70%] p=0,1590
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9031					
IgG	178/204 (87,3%)	122/185 (65,9%)	3,54 [2,12; 5,90] p<0,0001	1,32 [1,18; 1,49] p<0,0001	21,30% [13,10%; 29,50%] p<0,0001
Nicht-IgG	72/78 (92,3%)	73/96 (76,0%)	3,78 [1,45; 9,83] p=0,0043	1,21 [1,07; 1,38] p=0,0033	16,30% [5,90%; 26,70%] p=0,0021
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0476					
Hochrisiko	63/76 (82,9%)	59/78 (75,6%)	1,56 [0,71; 3,44] p=0,2689	1,10 [0,93; 1,29] p=0,2683	7,30% [-5,50%; 20,00%] p=0,2646
Standardrisiko	234/264 (88,6%)	182/266 (68,4%)	3,60 [2,27; 5,70] p<0,0001	1,29 [1,18; 1,42] p<0,0001	20,20% [13,40%; 27,00%] p<0,0001
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	7/10 (70,0%)	NA [NA; NA] NA	1,43 [0,95; 2,14] p=0,0849	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7113					
ECOG-PS 0	195/221 (88,2%)	160/230 (69,6%)	3,28 [2,00; 5,39] p<0,0001	1,27 [1,15; 1,40] p<0,0001	18,70% [11,40%; 26,00%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	117/134 (87,3%)	88/124 (71,0%)	2,82 [1,49; 5,34] p=0,0012	1,23 [1,08; 1,40] p=0,0017	16,30% [6,60%; 26,10%] p=0,0010
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4361					

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

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
≤65 kg	73/82 (89,0%)	79/114 (69,3%)	3,59 [1,62; 7,99] p=0,0011	1,28 [1,11; 1,48] p=0,0006	19,70% [8,90%; 30,60%] p=0,0004
>65 bis 85 kg	151/175 (86,3%)	107/149 (71,8%)	2,47 [1,41; 4,32] p=0,0013	1,20 [1,07; 1,35] p=0,0020	14,50% [5,60%; 23,30%] p=0,0013
>85 kg	88/97 (90,7%)	62/91 (68,1%)	4,57 [2,02; 10,34] p=0,0001	1,33 [1,14; 1,55] p=0,0003	22,60% [11,40%; 33,80%] p<0,0001
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2659					
<60 ml/min	30/32 (93,8%)	18/30 (60,0%)	10,00 [2,00; 49,88] p=0,0016	1,56 [1,15; 2,12] p=0,0042	33,80% [14,30%; 53,20%] p=0,0007
60 bis <90 ml/min	130/147 (88,4%)	100/140 (71,4%)	3,06 [1,64; 5,71] p=0,0003	1,24 [1,10; 1,40] p=0,0005	17,00% [7,90%; 26,10%] p=0,0002
≥90 ml/min	152/175 (86,9%)	130/184 (70,7%)	2,75 [1,60; 4,72] p=0,0002	1,23 [1,10; 1,37] p=0,0002	16,20% [7,90%; 24,50%] p=0,0001
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3670					
normal	275/311 (88,4%)	213/305 (69,8%)	3,30 [2,16; 5,05] p<0,0001	1,27 [1,16; 1,38] p<0,0001	18,60% [12,30%; 24,80%] p<0,0001
beeinträchtigt	37/44 (84,1%)	35/48 (72,9%)	1,96 [0,70; 5,49] p=0,1967	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1938	11,20% [-5,40%; 27,80%] p=0,1865
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2871					
Europa	281/321 (87,5%)	224/316 (70,9%)	2,88 [1,91; 4,35] p<0,0001	1,24 [1,14; 1,34] p<0,0001	16,70% [10,50%; 22,80%] p<0,0001
Australien	31/34 (91,2%)	24/38 (63,2%)	6,03 [1,55; 23,39] p=0,0055	1,44 [1,11; 1,88] p=0,0065	28,00% [10,00%; 46,10%] p=0,0024
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser					
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	338/355 (95,2%)	316/354 (89,3%)	2,40 [1,33; 4,35] p=0,0029	1,07 [1,02; 1,11] p=0,0031	6,00% [2,10%; 9,90%] p=0,0028

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
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1424					
männlich	203/211 (96,2%)	180/205 (87,8%)	3,52 [1,55; 8,01] p=0,0015	1,10 [1,03; 1,16] p=0,0019	8,40% [3,20%; 13,60%] p=0,0014
weiblich	135/144 (93,8%)	136/149 (91,3%)	1,43 [0,59; 3,47] p=0,4224	1,03 [0,96; 1,10] p=0,4208	2,50% [-3,50%; 8,50%] p=0,4199
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0982					
<65 Jahre	251/261 (96,2%)	236/267 (88,4%)	3,30 [1,58; 6,87] p=0,0008	1,09 [1,03; 1,14] p=0,0009	7,80% [3,30%; 12,30%] p=0,0007
≥65 Jahre	87/94 (92,6%)	80/87 (92,0%)	1,09 [0,36; 3,24] p=0,8805	1,01 [0,93; 1,09] p=0,8803	0,60% [-7,20%; 8,40%] p=0,8803
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1144					
<50 Jahre	50/54 (92,6%)	48/54 (88,9%)	1,56 [0,41; 5,88] p=0,5087	1,04 [0,92; 1,18] p=0,5076	3,70% [-7,20%; 14,60%] p=0,5059
50 bis <65 Jahre	201/207 (97,1%)	188/213 (88,3%)	4,46 [1,79; 11,10] p=0,0005	1,10 [1,04; 1,16] p=0,0006	8,80% [3,90%; 13,70%] p=0,0004
≥65 Jahre	87/94 (92,6%)	80/87 (92,0%)	1,09 [0,36; 3,24] p=0,8805	1,01 [0,93; 1,09] p=0,8803	0,60% [-7,20%; 8,40%] p=0,8803
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7635					
weiß	314/330 (95,2%)	287/323 (88,9%)	2,46 [1,34; 4,53] p=0,0030	1,07 [1,02; 1,12] p=0,0033	6,30% [2,20%; 10,40%] p=0,0029
andere	24/25 (96,0%)	29/31 (93,5%)	1,66 [0,14; 19,39] p=0,6881	1,03 [0,91; 1,16] p=0,6784	2,50% [-9,10%; 14,00%] p=0,6778
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6956					
Stadium I	178/186 (95,7%)	160/178 (89,9%)	2,50 [1,06; 5,91] p=0,0316	1,06 [1,00; 1,13] p=0,0340	5,80% [0,50%; 11,10%] p=0,0317
Stadium II	109/114 (95,6%)	110/125 (88,0%)	2,97 [1,04; 8,46] p=0,0341	1,09 [1,01; 1,17] p=0,0318	7,60% [0,80%; 14,40%] p=0,0288

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

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 III	51/55 (92,7%)	45/50 (90,0%)	1,42 [0,36; 5,60] p=0,6198	1,03 [0,92; 1,16] p=0,6211	2,70% [-8,10%; 13,50%] p=0,6200
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5368					
IgG	193/204 (94,6%)	161/185 (87,0%)	2,62 [1,24; 5,50] p=0,0092	1,09 [1,02; 1,16] p=0,0112	7,60% [1,80%; 13,30%] p=0,0097
Nicht-IgG	76/78 (97,4%)	86/96 (89,6%)	4,42 [0,94; 20,80] p=0,0427	1,09 [1,01; 1,18] p=0,0327	7,90% [0,80%; 14,90%] p=0,0289
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1545					
Hochrisiko	69/76 (90,8%)	69/78 (88,5%)	1,29 [0,45; 3,65] p=0,6371	1,03 [0,92; 1,14] p=0,6357	2,30% [-7,30%; 11,90%] p=0,6353
Standardrisiko	254/264 (96,2%)	239/266 (89,8%)	2,87 [1,36; 6,05] p=0,0041	1,07 [1,02; 1,12] p=0,0043	6,40% [2,10%; 10,70%] p=0,0037
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	8/10 (80,0%)	NA [NA; NA] NA	1,25 [0,92; 1,70] p=0,1582	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4638					
ECOG-PS 0	211/221 (95,5%)	203/230 (88,3%)	2,81 [1,32; 5,95] p=0,0053	1,08 [1,02; 1,14] p=0,0053	7,20% [2,20%; 12,20%] p=0,0045
ECOG-PS ≥1	127/134 (94,8%)	113/124 (91,1%)	1,77 [0,66; 4,71] p=0,2515	1,04 [0,97; 1,11] p=0,2566	3,60% [-2,60%; 9,90%] p=0,2538
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7171					
≤65 kg	79/82 (96,3%)	106/114 (93,0%)	1,99 [0,51; 7,73] p=0,3147	1,04 [0,97; 1,11] p=0,2901	3,40% [-2,80%; 9,60%] p=0,2887
>65 bis 85 kg	166/175 (94,9%)	132/149 (88,6%)	2,38 [1,03; 5,50] p=0,0388	1,07 [1,00; 1,15] p=0,0461	6,30% [0,20%; 12,30%] p=0,0428
>85 kg	93/97 (95,9%)	78/91 (85,7%)	3,88 [1,21; 12,37] p=0,0155	1,12 [1,02; 1,23] p=0,0188	10,20% [2,00%; 18,40%] p=0,0152
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8252					

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

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
<60 ml/min	30/32 (93,8%)	25/30 (83,3%)	3,00 [0,54; 16,81] p=0,1989	1,13 [0,94; 1,35] p=0,2080	10,40% [-5,30%; 26,20%] p=0,1950
60 bis <90 ml/min	142/147 (96,6%)	126/140 (90,0%)	3,16 [1,10; 9,01] p=0,0249	1,07 [1,01; 1,14] p=0,0277	6,60% [0,80%; 12,40%] p=0,0250
≥90 ml/min	166/175 (94,9%)	165/184 (89,7%)	2,12 [0,93; 4,83] p=0,0675	1,06 [1,00; 1,12] p=0,0662	5,20% [-0,30%; 10,70%] p=0,0638
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4396					
normal	298/311 (95,8%)	274/305 (89,8%)	2,59 [1,33; 5,06] p=0,0040	1,07 [1,02; 1,11] p=0,0043	6,00% [1,90%; 10,00%] p=0,0038
beeinträchtigt	40/44 (90,9%)	42/48 (87,5%)	1,43 [0,38; 5,44] p=0,6017	1,04 [0,90; 1,20] p=0,5978	3,40% [-9,20%; 16,00%] p=0,5970
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9783					
Europa	307/321 (95,6%)	285/316 (90,2%)	2,38 [1,24; 4,58] p=0,0073	1,06 [1,02; 1,11] p=0,0078	5,40% [1,50%; 9,40%] p=0,0071
Australien	31/34 (91,2%)	31/38 (81,6%)	2,33 [0,55; 9,86] p=0,2430	1,12 [0,93; 1,34] p=0,2354	9,60% [-6,00%; 25,20%] p=0,2274
Gesamtansprechrte (≥PR)					
Gesamtansprechrte (≥PR), Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	343/355 (96,6%)	332/354 (93,8%)	1,89 [0,92; 3,88] p=0,0762	1,03 [1,00; 1,06] p=0,0771	2,90% [-0,30%; 6,00%] p=0,0760
Gesamtansprechrte (≥PR), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8941					
männlich	204/211 (96,7%)	193/205 (94,1%)	1,81 [0,70; 4,70] p=0,2160	1,03 [0,98; 1,07] p=0,2181	2,50% [-1,50%; 6,60%] p=0,2164
weiblich	139/144 (96,5%)	139/149 (93,3%)	2,00 [0,67; 6,00] p=0,2093	1,03 [0,98; 1,09] p=0,2073	3,20% [-1,80%; 8,20%] p=0,2049
Gesamtansprechrte (≥PR), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0285					
<65 Jahre	255/261 (97,7%)	248/267 (92,9%)	3,26 [1,28; 8,29] p=0,0092	1,05 [1,01; 1,09] p=0,0092	4,80% [1,20%;

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

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
					8,40% p=0,0084
≥65 Jahre	88/94 (93,6%)	84/87 (96,6%)	0,52 [0,13; 2,16] p=0,3655	0,97 [0,91; 1,04] p=0,3597	-2,90% [-9,20%; 3,30%] p=0,3578
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0610					
<50 Jahre	52/54 (96,3%)	51/54 (94,4%)	1,53 [0,24; 9,54] p=0,6485	1,02 [0,94; 1,11] p=0,6473	1,90% [-6,10%; 9,80%] p=0,6467
50 bis <65 Jahre	203/207 (98,1%)	197/213 (92,5%)	4,12 [1,35; 12,54] p=0,0073	1,06 [1,02; 1,11] p=0,0073	5,60% [1,60%; 9,60%] p=0,0063
≥65 Jahre	88/94 (93,6%)	84/87 (96,6%)	0,52 [0,13; 2,16] p=0,3655	0,97 [0,91; 1,04] p=0,3597	-2,90% [-9,20%; 3,30%] p=0,3578
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2181					
weiß	318/330 (96,4%)	303/323 (93,8%)	1,75 [0,84; 3,64] p=0,1307	1,03 [0,99; 1,06] p=0,1322	2,60% [-0,80%; 5,90%] p=0,1308
andere	25/25 (100,0%)	29/31 (93,5%)	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,97; 1,17] p=0,1574	6,50% [-2,20%; 15,10%] p=0,1437
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0420					
Stadium I	178/186 (95,7%)	171/178 (96,1%)	0,91 [0,32; 2,57] p=0,8599	1,00 [0,95; 1,04] p=0,8595	-0,40% [-4,40%; 3,70%] p=0,8595
Stadium II	113/114 (99,1%)	114/125 (91,2%)	10,90 [1,39; 85,86] p=0,0052	1,09 [1,03; 1,15] p=0,0043	7,90% [2,70%; 13,20%] p=0,0031
Stadium III	52/55 (94,5%)	46/50 (92,0%)	1,51 [0,32; 7,09] p=0,6032	1,03 [0,93; 1,14] p=0,6052	2,50% [-7,10%; 12,20%] p=0,6041
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7064					
IgG	198/204 (97,1%)	174/185 (94,1%)	2,09 [0,76; 5,76] p=0,1482	1,03 [0,99; 1,08] p=0,1555	3,00% [-1,10%; 7,10%] p=0,1530
Nicht-IgG	76/78 (97,4%)	89/96 (92,7%)	2,99 [0,60; 14,82] p=0,1626	1,05 [0,98; 1,12] p=0,1436	4,70% [-1,50%; 11,00%] p=0,1397

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

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
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=NA					
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	10/10 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hochrisiko	72/76 (94,7%)	73/78 (93,6%)	1,23 [0,32; 4,78] p=0,7623	1,01 [0,94; 1,09] p=0,7614	1,10% [-6,30%; 8,50%] p=0,7612
Standardrisiko	256/264 (97,0%)	249/266 (93,6%)	2,19 [0,93; 5,15] p=0,0683	1,04 [1,00; 1,08] p=0,0686	3,40% [-0,20%; 7,00%] p=0,0668
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2357					
ECOG-PS 0	215/221 (97,3%)	214/230 (93,0%)	2,68 [1,03; 6,98] p=0,0368	1,05 [1,00; 1,09] p=0,0359	4,20% [0,30%; 8,20%] p=0,0341
ECOG-PS ≥1	128/134 (95,5%)	118/124 (95,2%)	1,08 [0,34; 3,46] p=0,8908	1,00 [0,95; 1,06] p=0,8907	0,40% [-4,80%; 5,50%] p=0,8907
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6087					
≤65 kg	81/82 (98,8%)	108/114 (94,7%)	4,50 [0,53; 38,11] p=0,1334	1,04 [0,99; 1,10] p=0,0979	4,00% [-0,70%; 8,80%] p=0,0943
>65 bis 85 kg	169/175 (96,6%)	138/149 (92,6%)	2,25 [0,81; 6,22] p=0,1122	1,04 [0,99; 1,10] p=0,1238	4,00% [-1,00%; 8,90%] p=0,1204
>85 kg	93/97 (95,9%)	86/91 (94,5%)	1,35 [0,35; 5,20] p=0,6608	1,01 [0,95; 1,08] p=0,6616	1,40% [-4,80%; 7,50%] p=0,6612
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8431					
<60 ml/min	30/32 (93,8%)	25/30 (83,3%)	3,00 [0,54; 16,81] p=0,1989	1,13 [0,94; 1,35] p=0,2080	10,40% [-5,30%; 26,20%] p=0,1950
60 bis <90 ml/min	143/147 (97,3%)	134/140 (95,7%)	1,60 [0,44; 5,80] p=0,4708	1,02 [0,97; 1,06] p=0,4728	1,60% [-2,70%; 5,80%] p=0,4719
≥90 ml/min	170/175 (97,1%)	173/184 (94,0%)	2,16 [0,74; 6,35] p=0,1526	1,03 [0,99; 1,08] p=0,1496	3,10% [-1,10%; 7,30%] p=0,1474
Gesamtansprechrates (≥PR), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1917					

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
normal	302/311 (97,1%)	286/305 (93,8%)	2,23 [0,99; 5,01] p=0,0471	1,04 [1,00; 1,07] p=0,0484	3,30% [0,00%; 6,60%] p=0,0469
beeinträchtigt	41/44 (93,2%)	46/48 (95,8%)	0,59 [0,10; 3,73] p=0,5773	0,97 [0,88; 1,07] p=0,5798	-2,70% [-12,00%; 6,70%] p=0,5783
Gesamtansprechrade (≥PR), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9984					
Europa	311/321 (96,9%)	298/316 (94,3%)	1,88 [0,85; 4,14] p=0,1124	1,03 [0,99; 1,06] p=0,1137	2,60% [-0,60%; 5,80%] p=0,1122
Australien	32/34 (94,1%)	34/38 (89,5%)	1,88 [0,32; 10,99] p=0,4797	1,05 [0,92; 1,21] p=0,4713	4,60% [-7,90%; 17,20%] p=0,4687

Zeit bis zum AnsprechenTabelle 4-5 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser					
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	312/355 (87,9%)	9,92 [9,56; 10,28]	248/354 (70,1%)	10,41 [10,12; 10,94]	1,48 [1,25; 1,75] p<0,0001
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7398					
männlich	185/211 (87,7%)	10,02 [9,56; 10,45]	143/205 (69,8%)	10,64 [10,12; 11,53]	1,53 [1,23; 1,91] p=0,0002
weiblich	127/144 (88,2%)	9,72 [9,27; 10,25]	105/149 (70,5%)	10,28 [9,49; 10,94]	1,43 [1,10; 1,86] p=0,0067
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9000					
<65 Jahre	235/261 (90,0%)	9,89 [9,46; 10,32]	186/267 (69,7%)	10,38 [9,79; 10,91]	1,50 [1,24; 1,83] p<0,0001
≥65 Jahre	77/94 (81,9%)	9,96 [9,27; 10,41]	62/87 (71,3%)	10,81 [9,99; 12,32]	1,45 [1,03; 2,03] p=0,0312
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5502					
<50 Jahre	45/54 (83,3%)	9,27 [8,12; 10,02]	39/54 (72,2%)	11,11 [9,49; 12,88]	1,74 [1,13; 2,69] p=0,0125
50 bis <65 Jahre	190/207 (91,8%)	9,92 [9,63; 10,45]	147/213 (69,0%)	10,35 [9,72; 10,71]	1,44 [1,15; 1,78] p=0,0012
≥65 Jahre	77/94 (81,9%)	9,96 [9,27; 10,41]	62/87 (71,3%)	10,81 [9,99; 12,32]	1,45 [1,03; 2,03] p=0,0312
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9752					
weiß	289/330 (87,6%)	9,89 [9,53; 10,28]	226/323 (70,0%)	10,55 [10,12; 10,97]	1,49 [1,25; 1,78] p<0,0001
andere	23/25 (92,0%)	10,12 [8,48; 10,74]	22/31 (71,0%)	9,20 [7,46; 12,58]	1,50 [0,82; 2,76] p=0,1910
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4977					
Stadium I	167/186 (89,8%)	9,79 [9,30; 10,25]	129/178 (72,5%)	10,38 [9,76; 11,53]	1,56 [1,24; 1,97] p=0,0002

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Stadium II	101/114 (88,6%)	10,32 [9,56; 11,01]	84/125 (67,2%)	10,41 [9,92; 11,30]	1,31 [0,98; 1,75] p=0,0720
Stadium III	44/55 (80,0%)	9,92 [9,10; 10,45]	34/50 (68,0%)	10,81 [9,00; 12,32]	1,86 [1,16; 2,99] p=0,0100
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9039					
IgG	178/204 (87,3%)	10,38 [9,96; 10,74]	122/185 (65,9%)	11,56 [10,68; 12,81]	1,72 [1,36; 2,17] p<0,0001
Nicht-IgG	72/78 (92,3%)	8,05 [5,36; 9,27]	73/96 (76,0%)	9,10 [6,50; 9,69]	1,40 [1,01; 1,96] p=0,0460
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2564					
Hochrisiko	63/76 (82,9%)	9,72 [9,17; 11,01]	59/78 (75,6%)	10,12 [9,20; 11,11]	1,19 [0,83; 1,70] p=0,3423
Standardrisiko	234/264 (88,6%)	9,92 [9,59; 10,32]	182/266 (68,4%)	10,55 [10,09; 11,40]	1,56 [1,28; 1,90] p<0,0001
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	9,10 [3,84; 10,45]	7/10 (70,0%)	10,64 [2,30; 15,67]	3,08 [1,00; 9,48] p=0,0497
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9846					
ECOG-PS 0	195/221 (88,2%)	9,92 [9,46; 10,41]	160/230 (69,6%)	10,35 [9,66; 10,94]	1,47 [1,19; 1,81] p=0,0004
ECOG-PS ≥1	117/134 (87,3%)	9,92 [9,40; 10,28]	88/124 (71,0%)	10,71 [10,15; 11,40]	1,50 [1,14; 1,99] p=0,0039
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9396					
≤65 kg	73/82 (89,0%)	9,59 [8,80; 10,28]	79/114 (69,3%)	10,38 [9,69; 12,03]	1,50 [1,09; 2,07] p=0,0136
>65 bis 85 kg	151/175 (86,3%)	9,66 [9,17; 10,38]	107/149 (71,8%)	10,38 [9,92; 11,11]	1,43 [1,12; 1,84] p=0,0047
>85 kg	88/97 (90,7%)	10,35 [9,82; 10,64]	62/91 (68,1%)	10,81 [9,79; 12,42]	1,58 [1,14; 2,21] p=0,0068
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3200					
<60 ml/min	30/32 (93,8%)	8,92 [5,32; 10,51]	18/30 (60,0%)	11,30 [6,50; 23,89]	2,30 [1,23; 4,30] p=0,0089
60 bis <90 ml/min	130/147 (88,4%)	10,12 [9,53; 10,41]	100/140 (71,4%)	10,71 [10,05; 11,37]	1,35 [1,04; 1,76] p=0,0244

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
≥90 ml/min	152/175 (86,9%)	9,82 [9,30; 10,35]	130/184 (70,7%)	10,38 [9,76; 11,53]	1,51 [1,19; 1,92] p=0,0006
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3541					
normal	275/311 (88,4%)	9,92 [9,56; 10,35]	213/305 (69,8%)	10,48 [10,12; 10,97]	1,45 [1,21; 1,74] p<0,0001
beeinträchtigt	37/44 (84,1%)	9,69 [8,02; 10,28]	35/48 (72,9%)	10,19 [8,97; 12,91]	1,83 [1,12; 2,97] p=0,0150
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0716					
Europa	281/321 (87,5%)	9,92 [9,56; 10,35]	224/316 (70,9%)	10,41 [10,05; 10,91]	1,42 [1,19; 1,70] p<0,0001
Australien	31/34 (91,2%)	9,51 [8,77; 10,32]	24/38 (63,2%)	11,37 [8,67; 36,60]	2,10 [1,20; 3,67] p=0,0091
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser					
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	338/355 (95,2%)	1,97 [1,91; 2,00]	316/354 (89,3%)	2,37 [2,00; 2,83]	1,37 [1,17; 1,60] p<0,0001
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0240					
männlich	203/211 (96,2%)	1,94 [1,91; 2,00]	180/205 (87,8%)	2,83 [2,07; 2,92]	1,57 [1,28; 1,93] p<0,0001
weiblich	135/144 (93,8%)	1,97 [1,91; 2,00]	136/149 (91,3%)	2,04 [1,97; 2,76]	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4234
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6768					
<65 Jahre	251/261 (96,2%)	1,97 [1,91; 2,07]	236/267 (88,4%)	2,33 [1,97; 2,83]	1,34 [1,12; 1,60] p=0,0014
≥65 Jahre	87/94 (92,6%)	1,91 [1,91; 1,97]	80/87 (92,0%)	2,76 [2,04; 2,92]	1,47 [1,08; 2,00] p=0,0136
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7933					
<50 Jahre	50/54 (92,6%)	2,00 [1,87; 2,79]	48/54 (88,9%)	2,79 [1,91; 3,94]	1,43 [0,96; 2,14] p=0,0782
50 bis <65 Jahre	201/207 (97,1%)	1,97 [1,91; 2,00]	188/213 (88,3%)	2,10 [1,97; 2,83]	1,30 [1,07; 1,59] p=0,0091
≥65 Jahre	87/94 (92,6%)	1,91 [1,91; 1,97]	80/87 (92,0%)	2,76 [2,04; 2,92]	1,47 [1,08; 2,00] p=0,0136

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0989					
weiß	314/330 (95,2%)	1,97 [1,91; 2,00]	287/323 (88,9%)	2,76 [2,07; 2,86]	1,41 [1,20; 1,66] p<0,0001
andere	24/25 (96,0%)	1,97 [1,08; 2,96]	29/31 (93,5%)	1,97 [1,87; 2,76]	0,86 [0,49; 1,49] p=0,5855
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2042					
Stadium I	178/186 (95,7%)	1,97 [1,91; 2,14]	160/178 (89,9%)	2,83 [2,00; 2,89]	1,56 [1,26; 1,94] p<0,0001
Stadium II	109/114 (95,6%)	1,94 [1,91; 2,00]	110/125 (88,0%)	2,20 [1,97; 2,83]	1,16 [0,89; 1,51] p=0,2795
Stadium III	51/55 (92,7%)	1,91 [1,87; 1,97]	45/50 (90,0%)	2,14 [1,91; 2,89]	1,38 [0,91; 2,08] p=0,1267
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4531					
IgG	193/204 (94,6%)	2,76 [2,00; 2,83]	161/185 (87,0%)	3,06 [2,89; 4,04]	1,63 [1,32; 2,02] p<0,0001
Nicht-IgG	76/78 (97,4%)	1,89 [1,08; 1,94]	86/96 (89,6%)	1,91 [1,91; 2,04]	1,32 [0,97; 1,80] p=0,0767
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2510					
Hochrisiko	69/76 (90,8%)	1,96 [1,91; 2,00]	69/78 (88,5%)	2,20 [1,97; 2,89]	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1042
Standardrisiko	254/264 (96,2%)	1,97 [1,91; 2,04]	239/266 (89,8%)	2,43 [2,00; 2,83]	1,33 [1,11; 1,59] p=0,0017
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	1,91 [1,05; 2,14]	8/10 (80,0%)	3,40 [1,08; 27,73]	3,21 [1,19; 8,60] p=0,0208
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8965					
ECOG-PS 0	211/221 (95,5%)	1,97 [1,91; 2,10]	203/230 (88,3%)	2,43 [2,00; 2,86]	1,37 [1,13; 1,66] p=0,0015
ECOG-PS ≥1	127/134 (94,8%)	1,91 [1,87; 1,97]	113/124 (91,1%)	2,37 [1,97; 2,89]	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0204
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Weight Group (<=65 >65-85 >85), Interaktion: p=0,2270					

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
≤65 kg	79/82 (96,3%)	1,97 [1,91; 2,10]	106/114 (93,0%)	2,37 [2,00; 2,83]	1,12 [0,83; 1,50] p=0,4485
>65 bis 85 kg	166/175 (94,9%)	1,91 [1,91; 1,97]	132/149 (88,6%)	2,20 [1,97; 2,86]	1,43 [1,14; 1,80] p=0,0024
>85 kg	93/97 (95,9%)	2,14 [1,94; 2,83]	78/91 (85,7%)	2,86 [1,97; 3,91]	1,58 [1,16; 2,16] p=0,0036
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8588					
<60 ml/min	30/32 (93,8%)	1,91 [1,05; 2,00]	25/30 (83,3%)	2,37 [1,97; 3,06]	1,40 [0,80; 2,42] p=0,2358
60 bis <90 ml/min	142/147 (96,6%)	1,97 [1,91; 2,04]	126/140 (90,0%)	2,43 [1,97; 2,86]	1,31 [1,03; 1,66] p=0,0291
≥90 ml/min	166/175 (94,9%)	1,97 [1,91; 2,20]	165/184 (89,7%)	2,50 [1,97; 2,89]	1,43 [1,15; 1,78] p=0,0012
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1378					
normal	298/311 (95,8%)	1,97 [1,91; 2,00]	274/305 (89,8%)	2,33 [2,00; 2,83]	1,32 [1,12; 1,55] p=0,0011
beeinträchtigt	40/44 (90,9%)	1,87 [1,08; 1,94]	42/48 (87,5%)	2,83 [1,97; 3,52]	1,75 [1,12; 2,74] p=0,0141
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1700					
Europa	307/321 (95,6%)	1,97 [1,91; 2,00]	285/316 (90,2%)	2,37 [2,00; 2,83]	1,31 [1,12; 1,54] p=0,0009
Australien	31/34 (91,2%)	1,91 [1,87; 2,76]	31/38 (81,6%)	2,79 [1,91; 3,98]	1,70 [1,02; 2,84] p=0,0424
Zeit bis zum Gesamtansprechen					
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	343/355 (96,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	332/354 (93,8%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,19 [1,02; 1,38] p=0,0286
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2183					
männlich	204/211 (96,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	193/205 (94,1%)	1,05 [NA; NA]	1,28 [1,05; 1,56] p=0,0155
weiblich	139/144 (96,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	139/149 (93,3%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,07 [0,84; 1,35] p=0,5954
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<65 Jahre	255/261 (97,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	248/267 (92,9%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,18 [0,99; 1,41] p=0,0652
≥65 Jahre	88/94 (93,6%)	1,05 [0,99; 1,05]	84/87 (96,6%)	1,05 [0,99; 1,08]	1,23 [0,90; 1,66] p=0,1908
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9757					
<50 Jahre	52/54 (96,3%)	1,05 [0,99; 1,05]	51/54 (94,4%)	1,05 [0,99; 1,12]	1,26 [0,85; 1,87] p=0,2457
50 bis <65 Jahre	203/207 (98,1%)	1,02 [0,99; 1,02]	197/213 (92,5%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,17 [0,96; 1,42] p=0,1257
≥65 Jahre	88/94 (93,6%)	1,05 [0,99; 1,05]	84/87 (96,6%)	1,05 [0,99; 1,08]	1,23 [0,90; 1,66] p=0,1908
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4377					
weiß	318/330 (96,4%)	1,02 [0,99; 1,05]	303/323 (93,8%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,20 [1,02; 1,40] p=0,0253
andere	25/25 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	29/31 (93,5%)	1,05 [0,99; 1,05]	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7856
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7747					
Stadium I	178/186 (95,7%)	1,05 [0,99; 1,05]	171/178 (96,1%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,12 [0,90; 1,38] p=0,3086
Stadium II	113/114 (99,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	114/125 (91,2%)	1,05 [0,99; 1,08]	1,26 [0,97; 1,64] p=0,0858
Stadium III	52/55 (94,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	46/50 (92,0%)	1,05 [1,02; 1,12]	1,32 [0,88; 1,97] p=0,1821
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7661					
IgG	198/204 (97,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	174/185 (94,1%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,29 [1,05; 1,58] p=0,0160
Nicht-IgG	76/78 (97,4%)	1,02 [0,99; 1,05]	89/96 (92,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,28 [0,94; 1,75] p=0,1195
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6882					
Hochrisiko	72/76 (94,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	73/78 (93,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,27 [0,91; 1,77] p=0,1565
Standardrisiko	256/264 (97,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	249/266 (93,6%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,17 [0,98; 1,40] p=0,0763

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,87]	10/10 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3288
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4442					
ECOG-PS 0	215/221 (97,3%)	1,02 [0,99; 1,05]	214/230 (93,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,25 [1,04; 1,52] p=0,0204
ECOG-PS ≥1	128/134 (95,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	118/124 (95,2%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4510
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5594					
≤65 kg	81/82 (98,8%)	1,02 [0,99; 1,05]	108/114 (94,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5343
>65 bis 85 kg	169/175 (96,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	138/149 (92,6%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0777
>85 kg	93/97 (95,9%)	1,02 [0,99; 1,05]	86/91 (94,5%)	1,05 [NA; NA]	1,34 [1,00; 1,80] p=0,0518
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9011					
<60 ml/min	30/32 (93,8%)	1,05 [0,99; 1,08]	25/30 (83,3%)	1,08 [0,99; 2,00]	1,29 [0,75; 2,22] p=0,3649
60 bis <90 ml/min	143/147 (97,3%)	1,02 [0,99; 1,05]	134/140 (95,7%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,15 [0,91; 1,46] p=0,2546
≥90 ml/min	170/175 (97,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	173/184 (94,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,20 [0,96; 1,48] p=0,1021
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7464					
normal	302/311 (97,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	286/305 (93,8%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0380
beeinträchtigt	41/44 (93,2%)	1,03 [0,99; 1,05]	46/48 (95,8%)	1,05 [0,99; 1,08]	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4638
Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1533					
Europa	311/321 (96,9%)	1,02 [0,99; 1,05]	298/316 (94,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,15 [0,98; 1,35] p=0,0891
Australien	32/34 (94,1%)	0,99 [0,99; 1,05]	34/38 (89,5%)	1,05 [0,99; 1,05]	1,65 [0,98; 2,77] p=0,0610

Dauer des AnsprechensTabelle 4-6 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer des Ansprechens					
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	33/343 (9,6%)	NA [NA; NA]	84/332 (25,3%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,22; 0,50] p<0,0001
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0289					
männlich	26/204 (12,7%)	NA [NA; NA]	47/193 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,29; 0,75] p=0,0018
weiblich	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	37/139 (26,6%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,07; 0,37] p<0,0001
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0821					
<65 Jahre	21/255 (8,2%)	NA [NA; NA]	65/248 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,16; 0,44] p<0,0001
≥65 Jahre	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	19/84 (22,6%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1454
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1689					
<50 Jahre	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	16/51 (31,4%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,16; 0,93] p=0,0348
50 bis <65 Jahre	14/203 (6,9%)	NA [NA; NA]	49/197 (24,9%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,13; 0,42] p<0,0001
≥65 Jahre	12/88 (13,6%)	NA [NA; NA]	19/84 (22,6%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,28; 1,20] p=0,1454
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6781					
weiß	30/318 (9,4%)	NA [NA; NA]	77/303 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,21; 0,50] p<0,0001
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,12; 1,74] p=0,2463
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7355					
Stadium I	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	26/171 (15,2%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,20; 0,80] p=0,0091

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
Stadium II	14/113 (12,4%)	NA [NA; NA]	37/114 (32,5%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,17; 0,58] p=0,0002
Stadium III	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	21/46 (45,7%)	44,32 [32,92; NA]	0,26 [0,11; 0,61] p=0,0019
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2433					
IgG	18/198 (9,1%)	NA [NA; NA]	49/174 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001
Nicht-IgG	11/76 (14,5%)	NA [NA; NA]	26/89 (29,2%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,23; 0,93] p=0,0304
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3667					
Hochrisiko	18/72 (25,0%)	NA [NA; NA]	34/73 (46,6%)	NA [35,94; NA]	0,49 [0,28; 0,88] p=0,0159
Standardrisiko	15/256 (5,9%)	NA [NA; NA]	48/249 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,15; 0,48] p<0,0001
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [4,57; NA]	NA [NA; NA] p=0,9979
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8411					
ECOG-PS 0	19/215 (8,8%)	NA [NA; NA]	49/214 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,20; 0,58] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	14/128 (10,9%)	NA [NA; NA]	35/118 (29,7%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,17; 0,59] p=0,0003
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8346					
≤65 kg	8/81 (9,9%)	NA [NA; NA]	31/108 (28,7%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,13; 0,61] p=0,0014
>65 bis 85 kg	17/169 (10,1%)	NA [NA; NA]	37/138 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,20; 0,62] p=0,0003
>85 kg	8/93 (8,6%)	NA [NA; NA]	16/86 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,17; 0,94] p=0,0365
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3308					
<60 ml/min	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	8/25 (32,0%)	NA [35,94; NA]	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0157
60 bis <90 ml/min	14/143 (9,8%)	NA [NA; NA]	35/134 (26,1%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,17; 0,60] p=0,0004

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
≥90 ml/min	18/170 (10,6%)	NA [NA; NA]	41/173 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,23; 0,71] p=0,0016
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7898					
normal	28/302 (9,3%)	NA [NA; NA]	71/286 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,21; 0,51] p<0,0001
beeinträchtigt	5/41 (12,2%)	NA [NA; NA]	13/46 (28,3%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,14; 1,10] p=0,0752
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1838					
Europa	32/311 (10,3%)	NA [NA; NA]	74/298 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,24; 0,56] p<0,0001
Australien	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	10/34 (29,4%)	NA [43,93; NA]	0,09 [0,01; 0,71] p=0,0225
Dauer des Ansprechens ≥CR					
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	23/312 (7,4%)	NA [NA; NA]	44/248 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,24; 0,67] p=0,0005
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0155					
männlich	20/185 (10,8%)	NA [NA; NA]	24/143 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,33; 1,09] p=0,0926
weiblich	3/127 (2,4%)	NA [NA; NA]	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,03; 0,38] p=0,0004
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0027					
<65 Jahre	13/235 (5,5%)	NA [NA; NA]	39/186 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,13; 0,44] p<0,0001
≥65 Jahre	10/77 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,54; 4,63] p=0,4018
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0108					
<50 Jahre	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	10/39 (25,6%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,06; 0,74] p=0,0156
50 bis <65 Jahre	10/190 (5,3%)	NA [NA; NA]	29/147 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,12; 0,51] p=0,0001
≥65 Jahre	10/77 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,54; 4,63] p=0,4018
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6310					

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
weiß	21/289 (7,3%)	NA [NA; NA]	41/226 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,22; 0,63] p=0,0002
andere	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,10; 3,44] p=0,5426
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4588					
Stadium I	9/167 (5,4%)	NA [NA; NA]	12/129 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,23; 1,32] p=0,1843
Stadium II	10/101 (9,9%)	NA [NA; NA]	20/84 (23,8%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,17; 0,79] p=0,0102
Stadium III	4/44 (9,1%)	NA [41,43; NA]	12/34 (35,3%)	NA [32,95; NA]	0,22 [0,07; 0,68] p=0,0089
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5938					
IgG	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	21/122 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,16; 0,68] p=0,0025
Nicht-IgG	9/72 (12,5%)	NA [NA; NA]	19/73 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,20; 1,00] p=0,0508
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9983					
Hochrisiko	12/63 (19,0%)	NA [NA; NA]	24/59 (40,7%)	NA [31,05; NA]	0,43 [0,21; 0,86] p=0,0174
Standardrisiko	11/234 (4,7%)	NA [NA; NA]	19/182 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,20; 0,89] p=0,0233
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [23,13; NA]	NA [NA; NA] p=0,9986
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4735					
ECOG-PS 0	13/195 (6,7%)	NA [NA; NA]	22/160 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0225
ECOG-PS ≥1	10/117 (8,5%)	NA [NA; NA]	22/88 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,15; 0,65] p=0,0021
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6207					
≤65 kg	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	16/79 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,11; 0,80] p=0,0169
>65 bis 85 kg	11/151 (7,3%)	NA [NA; NA]	20/107 (18,7%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,17; 0,76] p=0,0074

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
>85 kg	7/88 (8,0%)	NA [NA; NA]	8/62 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,64] p=0,3149
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4996					
<60 ml/min	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2%)	NA [28,42; NA]	0,13 [0,01; 1,12] p=0,0627
60 bis <90 ml/min	11/130 (8,5%)	NA [NA; NA]	16/100 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,23; 1,08] p=0,0799
≥90 ml/min	11/152 (7,2%)	NA [NA; NA]	24/130 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,18; 0,74] p=0,0051
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3428					
normal	21/275 (7,6%)	NA [NA; NA]	36/213 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,25; 0,73] p=0,0019
beeinträchtigt	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]	8/35 (22,9%)	NA [35,52; NA]	0,19 [0,04; 0,88] p=0,0343
Dauer des Ansprechens ≥CR, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9810					
Europa	23/281 (8,2%)	NA [NA; NA]	38/224 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,27; 0,76] p=0,0026
Australien	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/24 (25,0%)	NA [23,72; NA]	NA [NA; NA] p=0,9962

MRD-NegativitätsrateTabelle 4-7 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
MRD-Negativitätsrate					
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	267/355 (75,2%)	168/354 (47,5%)	3,40 [2,47; 4,69] p<0,0001	1,59 [1,40; 1,80] p<0,0001	27,80% [21,00%; 34,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2204					
männlich	150/211 (71,1%)	94/205 (45,9%)	2,90 [1,94; 4,35] p<0,0001	1,55 [1,31; 1,84] p<0,0001	25,20% [16,10%; 34,40%] p<0,0001
weiblich	117/144 (81,3%)	74/149 (49,7%)	4,39 [2,59; 7,44] p<0,0001	1,64 [1,37; 1,96] p<0,0001	31,60% [21,30%; 41,80%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0658					
<65 Jahre	204/261 (78,2%)	125/267 (46,8%)	4,07 [2,78; 5,94] p<0,0001	1,67 [1,45; 1,93] p<0,0001	31,30% [23,50%; 39,20%] p<0,0001
≥65 Jahre	63/94 (67,0%)	43/87 (49,4%)	2,08 [1,14; 3,79] p=0,0166	1,36 [1,05; 1,75] p=0,0195	17,60% [3,40%; 31,80%] p=0,0149
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0344					
<50 Jahre	36/54 (66,7%)	26/54 (48,1%)	2,15 [0,99; 4,69] p=0,0528	1,39 [0,99; 1,94] p=0,0569	18,50% [0,20%; 36,80%] p=0,0476
50 bis <65 Jahre	168/207 (81,2%)	99/213 (46,5%)	4,96 [3,19; 7,70] p<0,0001	1,75 [1,49; 2,05] p<0,0001	34,70% [26,10%; 43,20%] p<0,0001
≥65 Jahre	63/94 (67,0%)	43/87 (49,4%)	2,08 [1,14; 3,79] p=0,0166	1,36 [1,05; 1,75] p=0,0195	17,60% [3,40%; 31,80%] p=0,0149
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0740					
weiß	251/330 (76,1%)	150/323 (46,4%)	3,66 [2,62; 5,12] p<0,0001	1,64 [1,44; 1,87] p<0,0001	29,60% [22,50%; 36,70%] p<0,0001

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

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
andere	16/25 (64,0%)	18/31 (58,1%)	1,28 [0,43; 3,80] p=0,6541	1,10 [0,72; 1,68] p=0,6492	5,90% [-19,70%; 31,50%] p=0,6496
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8229					
Stadium I	146/186 (78,5%)	88/178 (49,4%)	3,73 [2,36; 5,89] p<0,0001	1,59 [1,34; 1,88] p<0,0001	29,10% [19,60%; 38,50%] p<0,0001
Stadium II	84/114 (73,7%)	58/125 (46,4%)	3,23 [1,88; 5,58] p<0,0001	1,59 [1,28; 1,98] p<0,0001	27,30% [15,40%; 39,20%] p<0,0001
Stadium III	37/55 (67,3%)	21/50 (42,0%)	2,84 [1,28; 6,29] p=0,0096	1,60 [1,10; 2,33] p=0,0136	25,30% [6,80%; 43,70%] p=0,0073
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6678					
IgG	153/204 (75,0%)	89/185 (48,1%)	3,24 [2,11; 4,97] p<0,0001	1,56 [1,32; 1,85] p<0,0001	26,90% [17,60%; 36,20%] p<0,0001
Nicht-IgG	63/78 (80,8%)	50/96 (52,1%)	3,86 [1,94; 7,71] p<0,0001	1,55 [1,24; 1,93] p<0,0001	28,70% [15,40%; 42,00%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4207					
Hochrisiko	52/76 (68,4%)	37/78 (47,4%)	2,40 [1,25; 4,63] p=0,0086	1,44 [1,09; 1,91] p=0,0101	21,00% [5,80%; 36,20%] p=0,0069
Standardrisiko	204/264 (77,3%)	128/266 (48,1%)	3,67 [2,52; 5,33] p<0,0001	1,61 [1,40; 1,85] p<0,0001	29,20% [21,30%; 37,00%] p<0,0001
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	3/10 (30,0%)	6,42 [1,09; 37,73] p=0,0362	2,44 [0,90; 6,61] p=0,0782	43,30% [7,20%; 79,50%] p=0,0188
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1237					
ECOG-PS 0	168/221 (76,0%)	101/230 (43,9%)	4,05 [2,70; 6,06] p<0,0001	1,73 [1,47; 2,04] p<0,0001	32,10% [23,60%; 40,60%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	99/134 (73,9%)	67/124 (54,0%)	2,41 [1,43; 4,06] p=0,0009	1,37 [1,13; 1,66] p=0,0013	19,80% [8,30%; 31,30%] p=0,0007
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9905					

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

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
≤65 kg	63/82 (76,8%)	56/114 (49,1%)	3,43 [1,83; 6,45] p<0,0001	1,56 [1,25; 1,95] p<0,0001	27,70% [14,80%; 40,70%] p<0,0001
>65 bis 85 kg	131/175 (74,9%)	70/149 (47,0%)	3,36 [2,10; 5,37] p<0,0001	1,59 [1,32; 1,93] p<0,0001	27,90% [17,60%; 38,20%] p<0,0001
>85 kg	73/97 (75,3%)	42/91 (46,2%)	3,55 [1,91; 6,59] p<0,0001	1,63 [1,27; 2,09] p=0,0001	29,10% [15,70%; 42,50%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0093					
<60 ml/min	27/32 (84,4%)	7/30 (23,3%)	17,74 [4,96; 63,52] p<0,0001	3,62 [1,86; 7,04] p=0,0002	61,00% [41,40%; 80,70%] p<0,0001
60 bis <90 ml/min	109/147 (74,1%)	76/140 (54,3%)	2,42 [1,47; 3,97] p=0,0005	1,37 [1,14; 1,63] p=0,0007	19,90% [9,00%; 30,70%] p=0,0003
≥90 ml/min	131/175 (74,9%)	85/184 (46,2%)	3,47 [2,22; 5,43] p<0,0001	1,62 [1,36; 1,94] p<0,0001	28,70% [19,00%; 38,30%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8870					
normal	234/311 (75,2%)	146/305 (47,9%)	3,31 [2,35; 4,66] p<0,0001	1,57 [1,38; 1,80] p<0,0001	27,40% [20,00%; 34,80%] p<0,0001
beeinträchtigt	33/44 (75,0%)	22/48 (45,8%)	3,54 [1,46; 8,61] p=0,0046	1,64 [1,15; 2,33] p=0,0061	29,20% [10,10%; 48,20%] p=0,0027
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2568					
Europa	240/321 (74,8%)	153/316 (48,4%)	3,16 [2,26; 4,41] p<0,0001	1,54 [1,35; 1,76] p<0,0001	26,30% [19,10%; 33,60%] p<0,0001
Australien	27/34 (79,4%)	15/38 (39,5%)	5,91 [2,06; 17,00] p=0,0007	2,01 [1,31; 3,09] p=0,0014	39,90% [19,30%; 60,60%] p=0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate					
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	230/355 (64,8%)	105/354 (29,7%)	4,42 [3,22; 6,08] p<0,0001	2,19 [1,83; 2,61] p<0,0001	35,20% [28,30%; 42,10%] p<0,0001

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, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2703					
männlich	131/211 (62,1%)	62/205 (30,2%)	3,78 [2,51; 5,68] p<0,0001	2,05 [1,63; 2,59] p<0,0001	31,80% [22,80%; 40,90%] p<0,0001
weiblich	99/144 (68,8%)	43/149 (28,9%)	5,42 [3,29; 8,94] p<0,0001	2,38 [1,81; 3,14] p<0,0001	39,90% [29,40%; 50,40%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0391					
<65 Jahre	180/261 (69,0%)	78/267 (29,2%)	5,38 [3,71; 7,81] p<0,0001	2,36 [1,93; 2,89] p<0,0001	39,80% [31,90%; 47,60%] p<0,0001
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	27/87 (31,0%)	2,52 [1,37; 4,64] p=0,0027	1,71 [1,19; 2,47] p=0,0039	22,20% [8,10%; 36,20%] p=0,0019
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0038					
<50 Jahre	29/54 (53,7%)	19/54 (35,2%)	2,14 [0,99; 4,63] p=0,0539	1,53 [0,98; 2,37] p=0,0588	18,50% [0,10%; 36,90%] p=0,0487
50 bis <65 Jahre	151/207 (72,9%)	59/213 (27,7%)	7,04 [4,58; 10,81] p<0,0001	2,63 [2,09; 3,32] p<0,0001	45,20% [36,70%; 53,80%] p<0,0001
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	27/87 (31,0%)	2,52 [1,37; 4,64] p=0,0027	1,71 [1,19; 2,47] p=0,0039	22,20% [8,10%; 36,20%] p=0,0019
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1448					
weiß	216/330 (65,5%)	93/323 (28,8%)	4,69 [3,37; 6,52] p<0,0001	2,27 [1,88; 2,75] p<0,0001	36,70% [29,50%; 43,80%] p<0,0001
andere	14/25 (56,0%)	12/31 (38,7%)	2,02 [0,69; 5,88] p=0,2012	1,45 [0,82; 2,54] p=0,1986	17,30% [-8,60%; 43,20%] p=0,1913
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8987					
Stadium I	128/186 (68,8%)	58/178 (32,6%)	4,57 [2,94; 7,10] p<0,0001	2,11 [1,67; 2,67] p<0,0001	36,20% [26,70%; 45,80%] p<0,0001
Stadium II	69/114 (60,5%)	35/125 (28,0%)	3,94 [2,29; 6,78] p<0,0001	2,16 [1,57; 2,97] p<0,0001	32,50% [20,60%; 44,50%] p<0,0001

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

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 III	33/55 (60,0%)	12/50 (24,0%)	4,75 [2,04; 11,05] p=0,0002	2,50 [1,46; 4,28] p=0,0009	36,00% [18,50%; 53,50%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5215					
IgG	136/204 (66,7%)	50/185 (27,0%)	5,40 [3,49; 8,35] p<0,0001	2,47 [1,91; 3,19] p<0,0001	39,60% [30,50%; 48,70%] p<0,0001
Nicht-IgG	52/78 (66,7%)	31/96 (32,3%)	4,19 [2,22; 7,92] p<0,0001	2,06 [1,49; 2,87] p<0,0001	34,40% [20,30%; 48,40%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2679					
Hochrisiko	37/76 (48,7%)	20/78 (25,6%)	2,75 [1,40; 5,42] p=0,0032	1,90 [1,22; 2,96] p=0,0045	23,00% [8,20%; 37,90%] p=0,0023
Standardrisiko	183/264 (69,3%)	83/266 (31,2%)	4,98 [3,45; 7,20] p<0,0001	2,22 [1,83; 2,70] p<0,0001	38,10% [30,20%; 46,00%] p<0,0001
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	2/10 (20,0%)	8,00 [1,22; 52,69] p=0,0250	3,33 [0,92; 12,11] p=0,0674	46,70% [12,30%; 81,10%] p=0,0078
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5767					
ECOG-PS 0	150/221 (67,9%)	71/230 (30,9%)	4,73 [3,18; 7,04] p<0,0001	2,20 [1,78; 2,72] p<0,0001	37,00% [28,40%; 45,60%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	80/134 (59,7%)	34/124 (27,4%)	3,92 [2,32; 6,62] p<0,0001	2,18 [1,58; 2,99] p<0,0001	32,30% [20,90%; 43,70%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5826					
≤65 kg	54/82 (65,9%)	30/114 (26,3%)	5,40 [2,91; 10,02] p<0,0001	2,50 [1,77; 3,53] p<0,0001	39,50% [26,50%; 52,60%] p<0,0001
>65 bis 85 kg	110/175 (62,9%)	47/149 (31,5%)	3,67 [2,31; 5,83] p<0,0001	1,99 [1,53; 2,59] p<0,0001	31,30% [21,00%; 41,70%] p<0,0001
>85 kg	66/97 (68,0%)	28/91 (30,8%)	4,79 [2,59; 8,88] p<0,0001	2,21 [1,58; 3,10] p<0,0001	37,30% [24,00%; 50,50%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0520					

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

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
<60 ml/min	23/32 (71,9%)	5/30 (16,7%)	12,78 [3,73; 43,77] p<0,0001	4,31 [1,88; 9,88] p=0,0005	55,20% [34,70%; 75,70%] p<0,0001
60 bis <90 ml/min	90/147 (61,2%)	48/140 (34,3%)	3,03 [1,87; 4,90] p<0,0001	1,79 [1,37; 2,32] p<0,0001	26,90% [15,80%; 38,10%] p<0,0001
≥90 ml/min	117/175 (66,9%)	52/184 (28,3%)	5,12 [3,27; 8,03] p<0,0001	2,37 [1,84; 3,05] p<0,0001	38,60% [29,10%; 48,10%] p<0,0001
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9567					
normal	201/311 (64,6%)	90/305 (29,5%)	4,37 [3,11; 6,12] p<0,0001	2,19 [1,81; 2,65] p<0,0001	35,10% [27,70%; 42,50%] p<0,0001
beeinträchtigt	29/44 (65,9%)	15/48 (31,3%)	4,25 [1,78; 10,18] p=0,0009	2,11 [1,32; 3,38] p=0,0019	34,70% [15,50%; 53,80%] p=0,0004
Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0881					
Europa	205/321 (63,9%)	97/316 (30,7%)	3,99 [2,87; 5,55] p<0,0001	2,08 [1,73; 2,50] p<0,0001	33,20% [25,90%; 40,50%] p<0,0001
Australien	25/34 (73,5%)	8/38 (21,1%)	10,42 [3,50; 30,99] p<0,0001	3,49 [1,83; 6,68] p=0,0002	52,50% [32,80%; 72,20%] p<0,0001

Dauer der MRD-NegativitätTabelle 4-8 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer der MRD-Negativität					
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	20/267 (7,5%)	NA [NA; NA]	36/168 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,19; 0,56] p<0,0001
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0163					
männlich	17/150 (11,3%)	NA [NA; NA]	19/94 (20,2%)	NA [42,61; NA]	0,51 [0,27; 0,99] p=0,0455
weiblich	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	17/74 (23,0%)	NA [41,99; NA]	0,10 [0,03; 0,33] p=0,0002
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0492					
<65 Jahre	12/204 (5,9%)	NA [NA; NA]	29/125 (23,2%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,11; 0,43] p<0,0001
≥65 Jahre	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [42,61; NA]	0,76 [0,28; 2,09] p=0,5944
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1381					
<50 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,05; 1,37] p=0,1139
50 bis <65 Jahre	10/168 (6,0%)	NA [NA; NA]	24/99 (24,2%)	NA [41,99; NA]	0,21 [0,10; 0,44] p<0,0001
≥65 Jahre	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [42,61; NA]	0,76 [0,28; 2,09] p=0,5944
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9865					
weiß	20/251 (8,0%)	NA [NA; NA]	31/150 (20,7%)	NA [42,61; NA]	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0002
andere	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/18 (27,8%)	NA [24,05; NA]	NA [NA; NA] p=0,9964
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6828					
Stadium I	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [41,99; NA]	0,36 [0,15; 0,88] p=0,0245

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
Stadium II	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	16/58 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,15; 0,76] p=0,0087
Stadium III	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	8/21 (38,1%)	42,61 [24,05; NA]	0,19 [0,05; 0,71] p=0,0141
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7860					
IgG	9/153 (5,9%)	NA [NA; NA]	18/89 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,11; 0,53] p=0,0005
Nicht-IgG	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	15/50 (30,0%)	NA [41,99; NA]	0,29 [0,11; 0,74] p=0,0102
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5965					
Hochrisiko	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	15/37 (40,5%)	NA [23,03; NA]	0,46 [0,20; 1,01] p=0,0541
Standardrisiko	10/204 (4,9%)	NA [NA; NA]	21/128 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,12; 0,55] p=0,0004
Unbestimmt	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2543					
ECOG-PS 0	11/168 (6,5%)	NA [NA; NA]	14/101 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,20; 0,97] p=0,0414
ECOG-PS ≥1	9/99 (9,1%)	NA [NA; NA]	22/67 (32,8%)	42,61 [36,90; NA]	0,22 [0,10; 0,49] p=0,0002
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4780					
≤65 kg	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	13/56 (23,2%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,05; 0,61] p=0,0064
>65 bis 85 kg	12/131 (9,2%)	NA [NA; NA]	14/70 (20,0%)	NA [41,99; NA]	0,42 [0,20; 0,91] p=0,0283
>85 kg	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,09; 0,82] p=0,0211
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4047					
<60 ml/min	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [8,74; NA]	0,17 [0,01; 1,96] p=0,1557
60 bis <90 ml/min	9/109 (8,3%)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,20; 1,14] p=0,0942
≥90 ml/min	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	22/85 (25,9%)	NA [41,99; NA]	0,25 [0,12; 0,53] p=0,0003

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
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1691					
normal	15/234 (6,4%)	NA [NA; NA]	32/146 (21,9%)	NA [42,61; NA]	0,26 [0,14; 0,48] p<0,0001
beeinträchtigt	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [36,90; NA]	0,72 [0,19; 2,70] p=0,6297
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9827					
Europa	20/240 (8,3%)	NA [NA; NA]	31/153 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,65] p=0,0006
Australien	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/15 (33,3%)	41,99 [18,43; NA]	NA [NA; NA] p=0,9969

Zeit bis zur nachfolgenden MyelomtherapieTabelle 4-9 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	33/355 (9,3%)	NA [NA; NA]	95/354 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,21; 0,46] p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1102					
männlich	23/211 (10,9%)	NA [NA; NA]	51/205 (24,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,24; 0,65] p=0,0003
weiblich	10/144 (6,9%)	NA [NA; NA]	44/149 (29,5%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,10; 0,40] p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0328					
<65 Jahre	21/261 (8,0%)	NA [NA; NA]	77/267 (28,8%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,15; 0,38] p<0,0001
≥65 Jahre	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,28] p=0,1968
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0611					
<50 Jahre	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	17/54 (31,5%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,15; 0,89] p=0,0272
50 bis <65 Jahre	14/207 (6,8%)	NA [NA; NA]	60/213 (28,2%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,11; 0,36] p<0,0001
≥65 Jahre	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	18/87 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,28] p=0,1968
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1720					
weiß	29/330 (8,8%)	NA [NA; NA]	89/323 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,19; 0,43] p<0,0001
andere	4/25 (16,0%)	NA [NA; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,21; 2,58] p=0,6239
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9283					
Stadium I	11/186 (5,9%)	NA [NA; NA]	32/178 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,16; 0,61] p=0,0008

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Stadium II	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	43/125 (34,4%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,16; 0,52] p<0,0001
Stadium III	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0%)	NA [38,14; NA]	0,35 [0,15; 0,81] p=0,0135
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2588					
IgG	18/204 (8,8%)	NA [NA; NA]	52/185 (28,1%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001
Nicht-IgG	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	31/96 (32,3%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,23; 0,86] p=0,0157
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0700					
Hochrisiko	21/76 (27,6%)	NA [NA; NA]	38/78 (48,7%)	46,55 [39,75; NA]	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0162
Standardrisiko	12/264 (4,5%)	NA [NA; NA]	54/266 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,11; 0,37] p<0,0001
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/10 (30,0%)	NA [6,50; NA]	NA [NA; NA] p=0,9973
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8442					
ECOG-PS 0	18/221 (8,1%)	NA [NA; NA]	57/230 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,17; 0,50] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	15/134 (11,2%)	NA [NA; NA]	38/124 (30,6%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,17; 0,58] p=0,0002
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9663					
≤65 kg	9/82 (11,0%)	NA [NA; NA]	36/114 (31,6%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,14; 0,60] p=0,0008
>65 bis 85 kg	17/175 (9,7%)	NA [NA; NA]	41/149 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,18; 0,57] p<0,0001
>85 kg	7/97 (7,2%)	NA [NA; NA]	18/91 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,14; 0,79] p=0,0124
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5040					
<60 ml/min	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7%)	NA [42,81; NA]	0,09 [0,01; 0,72] p=0,0234
60 bis <90 ml/min	16/147 (10,9%)	NA [NA; NA]	41/140 (29,3%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,18; 0,58] p=0,0001

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
≥90 ml/min	16/175 (9,1%)	NA [NA; NA]	46/184 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0002
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7099					
normal	28/311 (9,0%)	NA [NA; NA]	81/305 (26,6%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,19; 0,46] p<0,0001
beeinträchtigt	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	14/48 (29,2%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,13; 1,03] p=0,0583
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4920					
Europa	30/321 (9,3%)	NA [NA; NA]	81/316 (25,6%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,21; 0,49] p<0,0001
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	14/38 (36,8%)	NA [37,32; NA]	0,21 [0,06; 0,73] p=0,0145

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

EQ-5D VASTabelle 4-10 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte								
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	141/355 (39,7%)	NA [43,76; NA]	150/354 (42,4%)	47,08 [22,47; NA]	0,89 [0,66; 1,21] p=0,4660	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4674	-2,70% [-9,80%; 4,50%] p=0,4668	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3323
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9941								
männlich	82/211 (38,9%)	NA [41,49; NA]	87/205 (42,4%)	NA [22,31; NA]	0,86 [0,58; 1,27] p=0,4583	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4580	-3,60% [-13,00%; 5,90%] p=0,4575	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4225
weiblich	59/144 (41,0%)	NA [29,93; NA]	63/149 (42,3%)	46,62 [16,53; NA]	0,95 [0,59; 1,51] p=0,8205	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8202	-1,30% [-12,60%; 10,00%] p=0,8201	0,89 [0,62; 1,26] p=0,4993
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1398								
<65 Jahre	104/261 (39,8%)	NA [NA; NA]	103/267 (38,6%)	NA [40,08; NA]	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7653	1,03 [0,83; 1,28] p=0,7651	1,30% [-7,10%; 9,60%] p=0,7650	0,98 [0,74; 1,28] p=0,8660
≥ 65 Jahre	37/94 (39,4%)	NA [18,56; NA]	47/87 (54,0%)	8,80 [4,34; 22,31]	0,55 [0,31; 1,00] p=0,0488	0,73 [0,53; 1,00] p=0,0503	-14,70% [-29,10%; - 0,30%] p=0,0459	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0766
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2742								

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
<50 Jahre	27/54 (50,0%)	41,00 [9,17; NA]	25/54 (46,3%)	46,62 [17,31; NA]	1,16 [0,55; 2,47] p=0,7014	1,08 [0,73; 1,60] p=0,7004	3,70% [-15,10%; 22,50%] p=0,6999	1,16 [0,67; 2,00] p=0,5983
50 bis <65 Jahre	77/207 (37,2%)	NA [NA; NA]	78/213 (36,6%)	NA [39,92; NA]	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9024	1,02 [0,79; 1,30] p=0,9023	0,60% [-8,70%; 9,80%] p=0,9023	0,94 [0,68; 1,28] p=0,6824
≥65 Jahre	37/94 (39,4%)	NA [18,56; NA]	47/87 (54,0%)	8,80 [4,34; 22,31]	0,55 [0,31; 1,00] p=0,0488	0,73 [0,53; 1,00] p=0,0503	-14,70% [-29,10%; -0,30%] p=0,0459	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0766
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1101								
weiß	130/330 (39,4%)	NA [43,76; NA]	142/323 (44,0%)	42,84 [19,71; NA]	0,83 [0,61; 1,13] p=0,2367	0,90 [0,75; 1,07] p=0,2369	-4,60% [-12,10%; 3,00%] p=0,2359	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1426
andere	11/25 (44,0%)	NA [4,04; NA]	8/31 (25,8%)	NA [23,98; NA]	2,26 [0,73; 6,97] p=0,1566	1,71 [0,81; 3,58] p=0,1592	18,20% [-6,60%; 43,00%] p=0,1507	1,79 [0,72; 4,46] p=0,2091
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5769								
Stadium I	82/186 (44,1%)	NA [19,88; NA]	93/178 (52,2%)	19,71 [11,07; 47,08]	0,72 [0,48; 1,09] p=0,1198	0,84 [0,68; 1,04] p=0,1203	-8,20% [-18,40%; 2,10%] p=0,1181	0,82 [0,61; 1,10] p=0,1899
Stadium II	42/114 (36,8%)	NA [41,66; NA]	44/125 (35,2%)	NA [25,89; NA]	1,07 [0,63; 1,82] p=0,7921	1,05 [0,75; 1,47] p=0,7916	1,60% [-10,50%; 13,80%] p=0,7917	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7377
Stadium III	17/55 (30,9%)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,60; 3,37] p=0,4313	1,29 [0,69; 2,42] p=0,4327	6,90% [-10,10%;]	1,26 [0,60; 2,63] p=0,5445

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
							23,90%] p=0,4259	
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8726								
IgG	84/204 (41,2%)	NA [32,89; NA]	85/185 (45,9%)	38,60 [14,82; NA]	0,82 [0,55; 1,23] p=0,3439	0,90 [0,71; 1,12] p=0,3431	-4,80% [-14,60%; 5,10%] p=0,3430	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2218
Nicht-IgG	30/78 (38,5%)	NA [26,15; NA]	42/96 (43,8%)	41,43 [12,19; NA]	0,80 [0,44; 1,48] p=0,4824	0,88 [0,61; 1,26] p=0,4841	-5,30% [-20,00%; 9,40%] p=0,4797	0,79 [0,49; 1,26] p=0,3160
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1524								
Hochrisiko	21/76 (27,6%)	NA [NA; NA]	33/78 (42,3%)	41,43 [11,24; NA]	0,52 [0,27; 1,02] p=0,0572	0,65 [0,42; 1,02] p=0,0616	-14,70% [-29,60%; 0,20%] p=0,0531	0,55 [0,32; 0,94] p=0,0303
Standardrisiko	110/264 (41,7%)	NA [37,91; NA]	111/266 (41,7%)	NA [23,98; NA]	1,00 [0,71; 1,41] p=0,9883	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9883	-0,10% [-8,50%; 8,30%] p=0,9883	0,97 [0,74; 1,26] p=0,8183
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	8,23 [2,00; NA]	6/10 (60,0%)	10,73 [2,07; NA]	1,33 [0,25; 7,01] p=0,7389	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7390	6,70% [-31,90%; 45,30%] p=0,7351	1,13 [0,41; 3,11] p=0,8166
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9041								
ECOG-PS 0	97/221 (43,9%)	NA [21,49; NA]	105/230 (45,7%)	41,43 [16,95; NA]	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7073	0,96 [0,78; 1,18] p=0,7071	-1,80% [-10,90%; 7,40%] p=0,7069	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4454
ECOG-PS ≥ 1	44/134 (32,8%)	NA [NA; NA]	45/124 (36,3%)	NA [25,69; NA]	0,86 [0,51; 1,44] p=0,5605	0,91 [0,65; 1,27] p=0,5598	-3,50% [-15,10%;]	0,87 [0,57; 1,32] p=0,5036

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
							8,20% p=0,5598	
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6434								
≤65 kg	32/82 (39,0%)	NA [37,91; NA]	41/114 (36,0%)	NA [41,43; NA]	1,14 [0,63; 2,05] p=0,6629	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6611	3,10% [-10,70%; 16,80%] p=0,6628	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8408
>65 bis 85 kg	65/175 (37,1%)	NA [34,79; NA]	58/149 (38,9%)	NA [17,48; NA]	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7420	0,95 [0,72; 1,26] p=0,7414	-1,80% [-12,40%; 8,80%] p=0,7418	0,94 [0,66; 1,33] p=0,7184
>85 kg	44/97 (45,4%)	NA [18,46; NA]	51/91 (56,0%)	14,82 [7,42; 42,84]	0,65 [0,37; 1,16] p=0,1442	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1448	-10,70% [-24,90%; 3,50%] p=0,1408	0,75 [0,50; 1,13] p=0,1645
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5387								
<60 ml/min	13/32 (40,6%)	NA [3,94; NA]	8/30 (26,7%)	NA [22,31; NA]	1,88 [0,64; 5,50] p=0,2497	1,52 [0,74; 3,15] p=0,2560	14,00% [-9,30%; 37,20%] p=0,2391	1,42 [0,59; 3,43] p=0,4375
60 bis <90 ml/min	53/147 (36,1%)	NA [NA; NA]	53/140 (37,9%)	NA [25,89; NA]	0,93 [0,57; 1,50] p=0,7522	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7518	-1,80% [-13,00%; 9,40%] p=0,7518	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4480
≥90 ml/min	75/175 (42,9%)	NA [21,49; NA]	89/184 (48,4%)	24,64 [14,82; NA]	0,80 [0,53; 1,21] p=0,2953	0,89 [0,71; 1,11] p=0,2963	-5,50% [-15,80%; 4,80%] p=0,2938	0,86 [0,64; 1,18] p=0,3514
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8775								
normal	127/311 (40,8%)	NA [41,00; NA]	133/305 (43,6%)	43,53 [21,75; NA]	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4867	0,94 [0,78; 1,13] p=0,4865	-2,80% [-10,60%; 4,80%] p=0,2938	0,89 [0,69; 1,13] p=0,3345

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
							5,00% p=0,4862	
beeinträchtigt	14/44 (31,8%)	NA [34,79; NA]	17/48 (35,4%)	NA [12,09; NA]	0,85 [0,36; 2,03] p=0,7168	0,90 [0,50; 1,60] p=0,7159	-3,60% [-22,90%; 15,70%] p=0,7148	0,85 [0,42; 1,74] p=0,6654
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2663								
Europa	124/321 (38,6%)	NA [NA; NA]	134/316 (42,4%)	47,08 [22,31; NA]	0,85 [0,62; 1,17] p=0,3321	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3321	-3,80% [-11,40%; 3,80%] p=0,3314	0,85 [0,67; 1,08] p=0,1917
Australien	17/34 (50,0%)	29,93 [4,01; NA]	16/38 (42,1%)	NA [14,82; NA]	1,38 [0,54; 3,49] p=0,5051	1,19 [0,72; 1,96] p=0,5022	7,90% [-15,10%; 30,90%] p=0,5010	1,25 [0,63; 2,48] p=0,5211

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung, MCID \geq 10 PunkteTabelle 4-11 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung, MCID \geq 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Fatigue - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte								
Fatigue - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	243/355 (68,5%)	3,81 [2,17; 4,04]	217/354 (61,3%)	4,21 [3,98; 7,00]	1,39 [1,01; 1,90] p=0,0432	1,12 [1,00; 1,24] p=0,0438	7,10% [0,20%; 14,00%] p=0,0425	1,14 [0,95; 1,37] p=0,1699
Fatigue - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8811								
männlich	144/211 (68,2%)	3,55 [2,10; 4,17]	127/205 (62,0%)	4,01 [3,32; 6,96]	1,32 [0,88; 1,98] p=0,1785	1,10 [0,96; 1,27] p=0,1796	6,30% [-2,80%; 15,40%] p=0,1772	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4168
weiblich	99/144 (68,8%)	3,81 [2,14; 6,50]	90/149 (60,4%)	5,75 [4,04; 11,07]	1,44 [0,89; 2,33] p=0,1362	1,14 [0,96; 1,35] p=0,1365	8,30% [-2,60%; 19,30%] p=0,1336	1,14 [0,86; 1,52] p=0,3705
Fatigue - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2940								
<65 Jahre	178/261 (68,2%)	3,81 [2,14; 4,27]	156/267 (58,4%)	6,96 [4,07; 10,38]	1,53 [1,07; 2,18] p=0,0200	1,17 [1,02; 1,33] p=0,0204	9,80% [1,60%; 17,90%] p=0,0192	1,17 [0,95; 1,46] p=0,1444
\geq 65 Jahre	65/94 (69,1%)	3,55 [2,14; 4,30]	61/87 (70,1%)	3,12 [2,04; 4,01]	0,95 [0,51; 1,80] p=0,8880	0,99 [0,81; 1,20] p=0,8877	-1,00% [-14,40%; 12,40%] p=0,8877	0,95 [0,67; 1,34] p=0,7605

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: Alter, Interaktion: p=0,1629								
<50 Jahre	37/54 (68,5%)	2,10 [1,97; 7,00]	29/54 (53,7%)	12,39 [7,00; NA]	1,88 [0,86; 4,11] p=0,1160	1,28 [0,94; 1,73] p=0,1194	14,80% [-3,40%; 33,00%] p=0,1101	1,65 [1,01; 2,69] p=0,0460
50 bis <65 Jahre	141/207 (68,1%)	3,99 [2,14; 4,70]	127/213 (59,6%)	4,21 [3,88; 9,36]	1,45 [0,97; 2,16] p=0,0706	1,14 [0,99; 1,32] p=0,0710	8,50% [-0,70%; 17,60%] p=0,0689	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5779
≥65 Jahre	65/94 (69,1%)	3,55 [2,14; 4,30]	61/87 (70,1%)	3,12 [2,04; 4,01]	0,95 [0,51; 1,80] p=0,8880	0,99 [0,81; 1,20] p=0,8877	-1,00% [-14,40%; 12,40%] p=0,8877	0,95 [0,67; 1,34] p=0,7605
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0339								
weiß	224/330 (67,9%)	3,81 [2,30; 4,11]	202/323 (62,5%)	4,14 [3,88; 7,00]	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1523	1,08 [0,97; 1,22] p=0,1530	5,30% [-2,00%; 12,60%] p=0,1515	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5684
andere	19/25 (76,0%)	2,04 [1,94; 3,81]	15/31 (48,4%)	6,96 [3,94; NA]	3,38 [1,06; 10,74] p=0,0371	1,57 [1,03; 2,40] p=0,0374	27,60% [3,30%; 51,90%] p=0,0258	2,23 [1,13; 4,42] p=0,0212
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5471								
Stadium I	144/186 (77,4%)	2,20 [2,07; 3,81]	127/178 (71,3%)	3,98 [3,68; 5,06]	1,38 [0,86; 2,21] p=0,1849	1,08 [0,96; 1,23] p=0,1866	6,10% [-2,90%; 15,00%] p=0,1840	1,23 [0,97; 1,56] p=0,0930
Stadium II	69/114 (60,5%)	4,70 [2,14; 21,45]	63/125 (50,4%)	10,09 [4,01; 29,67]	1,51 [0,90; 2,52] p=0,1166	1,20 [0,96; 1,51] p=0,1163	10,10% [-2,40%; 22,70%] p=0,1136	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5577

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 III	30/55 (54,5%)	15,77 [2,17; NA]	26/50 (52,0%)	4,34 [3,29; NA]	1,11 [0,51; 2,39] p=0,7950	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7943	2,50% [-16,60%; 21,60%] p=0,7940	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7015
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9170								
IgG	139/204 (68,1%)	3,68 [2,10; 4,11]	121/185 (65,4%)	4,01 [3,71; 4,63]	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5681	1,04 [0,91; 1,20] p=0,5686	2,70% [-6,60%; 12,10%] p=0,5679	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8181
Nicht-IgG	49/78 (62,8%)	3,98 [2,14; 10,38]	56/96 (58,3%)	5,06 [3,68; 12,19]	1,21 [0,65; 2,23] p=0,5485	1,08 [0,85; 1,37] p=0,5455	4,50% [-10,10%; 19,10%] p=0,5461	1,00 [0,69; 1,48] p=0,9788
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6850								
Hochrisiko	46/76 (60,5%)	4,65 [2,10; 10,38]	46/78 (59,0%)	4,40 [3,32; 11,14]	1,07 [0,56; 2,03] p=0,8448	1,03 [0,79; 1,33] p=0,8443	1,60% [-13,90%; 17,00%] p=0,8443	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8210
Standardrisiko	185/264 (70,1%)	3,81 [2,14; 4,04]	163/266 (61,3%)	4,17 [3,84; 8,48]	1,48 [1,03; 2,12] p=0,0331	1,14 [1,01; 1,29] p=0,0338	8,80% [0,70%; 16,80%] p=0,0322	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1802
Unbestimmt	12/15 (80,0%)	2,07 [1,91; 12,03]	8/10 (80,0%)	7,38 [2,00; NA]	1,00 [0,14; 7,39] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000	0,00% [-32,00%; 32,00%] p=1,0000	1,32 [0,54; 3,27] p=0,5450
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3183								
ECOG-PS 0	157/221 (71,0%)	2,27 [2,10; 3,84]	154/230 (67,0%)	4,01 [3,32; 4,43]	1,21 [0,81; 1,81] p=0,3492	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3486	4,10% [-4,40%; 12,60%] p=0,3479	1,06 [0,85; 1,32] p=0,6292

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	86/134 (64,2%)	4,70 [3,06; 16,76]	63/124 (50,8%)	9,36 [4,04; NA]	1,74 [1,05; 2,86] p=0,0301	1,26 [1,02; 1,56] p=0,0327	13,40% [1,40%; 25,30%] p=0,0286	1,29 [0,93; 1,78] p=0,1255
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3585								
≤65 kg	55/82 (67,1%)	3,89 [2,07; 10,19]	59/114 (51,8%)	12,68 [4,63; 39,56]	1,90 [1,05; 3,42] p=0,0324	1,30 [1,03; 1,64] p=0,0294	15,30% [1,60%; 29,00%] p=0,0284	1,36 [0,94; 1,97] p=0,0977
>65 bis 85 kg	116/175 (66,3%)	3,66 [2,17; 4,07]	96/149 (64,4%)	4,14 [3,32; 6,87]	1,08 [0,69; 1,72] p=0,7266	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7269	1,90% [-8,50%; 12,30%] p=0,7265	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9319
>85 kg	72/97 (74,2%)	3,06 [2,10; 4,60]	62/91 (68,1%)	3,68 [2,00; 4,01]	1,35 [0,71; 2,54] p=0,3573	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3588	6,10% [-6,80%; 19,00%] p=0,3559	1,01 [0,72; 1,42] p=0,9659
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3209								
<60 ml/min	19/32 (59,4%)	16,20 [2,14; NA]	15/30 (50,0%)	4,04 [1,91; 16,00]	1,46 [0,54; 3,99] p=0,4622	1,19 [0,75; 1,88] p=0,4625	9,40% [-15,30%; 34,10%] p=0,4568	0,68 [0,34; 1,35] p=0,2720
60 bis <90 ml/min	97/147 (66,0%)	2,86 [2,14; 4,17]	81/140 (57,9%)	4,40 [3,91; 11,14]	1,41 [0,88; 2,28] p=0,1568	1,14 [0,95; 1,37] p=0,1589	8,10% [-3,10%; 19,30%] p=0,1550	1,22 [0,91; 1,63] p=0,1935
≥90 ml/min	127/175 (72,6%)	2,86 [2,10; 4,11]	121/184 (65,8%)	4,14 [3,75; 8,67]	1,38 [0,88; 2,16] p=0,1634	1,10 [0,96; 1,27] p=0,1630	6,80% [-2,70%; 16,30%] p=0,1610	1,15 [0,90; 1,47] p=0,2764
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2623								

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
normal	215/311 (69,1%)	3,78 [2,14; 4,04]	184/305 (60,3%)	4,21 [3,94; 9,27]	1,47 [1,06; 2,05] p=0,0223	1,15 [1,02; 1,29] p=0,0230	8,80% [1,30%; 16,30%] p=0,0217	1,17 [0,96; 1,42] p=0,1284
beeinträchtigt	28/44 (63,6%)	3,98 [2,00; 21,45]	33/48 (68,8%)	4,30 [2,20; 7,52]	0,80 [0,34; 1,89] p=0,6062	0,93 [0,69; 1,24] p=0,6060	-5,10% [-24,50%; 14,20%] p=0,6043	0,87 [0,52; 1,44] p=0,5765
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5011								
Europa	216/321 (67,3%)	3,78 [2,17; 4,27]	188/316 (59,5%)	4,50 [4,01; 9,36]	1,40 [1,01; 1,94] p=0,0413	1,13 [1,00; 1,27] p=0,0421	7,80% [0,30%; 15,30%] p=0,0405	1,15 [0,94; 1,39] p=0,1750
Australien	27/34 (79,4%)	3,81 [1,97; 4,01]	29/38 (76,3%)	2,66 [1,94; 4,01]	1,20 [0,39; 3,66] p=0,7541	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7517	3,10% [-16,10%; 22,30%] p=0,7516	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7036
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	156/355 (43,9%)	46,69 [31,28; NA]	142/354 (40,1%)	48,53 [32,26; NA]	1,18 [0,87; 1,59] p=0,2927	1,10 [0,92; 1,30] p=0,2922	3,90% [-3,30%; 11,10%] p=0,2911	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9437
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2374								
männlich	82/211 (38,9%)	NA [41,86; NA]	79/205 (38,5%)	48,53 [32,26; NA]	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9457	1,01 [0,79; 1,28] p=0,9456	0,30% [-9,00%; 9,70%] p=0,9456	0,90 [0,66; 1,22] p=0,4991
weiblich	74/144 (51,4%)	24,87 [14,69; 47,11]	63/149 (42,3%)	34,79 [24,25; NA]	1,44 [0,91; 2,29] p=0,1189	1,22 [0,95; 1,55] p=0,1199	9,10% [-2,30%;]	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3268

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
							20,50% p=0,1168	
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3636								
<65 Jahre	112/261 (42,9%)	47,90 [31,28; NA]	106/267 (39,7%)	50,73 [29,37; NA]	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4541	1,08 [0,88; 1,32] p=0,4538	3,20% [-5,20%; 11,60%] p=0,4534	0,95 [0,73; 1,24] p=0,6981
≥65 Jahre	44/94 (46,8%)	34,56 [11,99; NA]	36/87 (41,4%)	48,53 [23,39; NA]	1,25 [0,69; 2,25] p=0,4637	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4642	5,40% [-9,00%; 19,90%] p=0,4615	1,19 [0,77; 1,85] p=0,4410
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5963								
<50 Jahre	21/54 (38,9%)	47,90 [35,94; NA]	23/54 (42,6%)	46,62 [14,32; NA]	0,86 [0,40; 1,85] p=0,6966	0,91 [0,58; 1,44] p=0,6956	-3,70% [-22,20%; 14,80%] p=0,6951	0,84 [0,46; 1,52] p=0,5668
50 bis <65 Jahre	91/207 (44,0%)	47,11 [25,40; NA]	83/213 (39,0%)	NA [28,78; NA]	1,23 [0,83; 1,81] p=0,2995	1,13 [0,90; 1,42] p=0,2995	5,00% [-4,40%; 14,40%] p=0,2984	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9500
≥65 Jahre	44/94 (46,8%)	34,56 [11,99; NA]	36/87 (41,4%)	48,53 [23,39; NA]	1,25 [0,69; 2,25] p=0,4637	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4642	5,40% [-9,00%; 19,90%] p=0,4615	1,19 [0,77; 1,85] p=0,4410
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7598								
weiß	144/330 (43,6%)	47,11 [29,93; NA]	129/323 (39,9%)	48,53 [32,26; NA]	1,16 [0,85; 1,59] p=0,3385	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3387	3,70% [-3,90%; 11,30%] p=0,3377	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8771
andere	12/25 (48,0%)	40,28 [11,99; NA]	13/31 (41,9%)	34,79 [6,96; NA]	1,28 [0,44; 3,69] p=0,6529	1,15 [0,64; 2,05] p=0,6489	6,10% [-20,10%;]	0,89 [0,40; 1,95] p=0,7647

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
							32,20% p=0,6498	
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3117								
Stadium I	92/186 (49,5%)	38,14 [19,98; NA]	74/178 (41,6%)	NA [33,45; NA]	1,38 [0,91; 2,08] p=0,1314	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1332	7,90% [-2,30%; 18,10%] p=0,1295	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2830
Stadium II	46/114 (40,4%)	NA [23,26; NA]	51/125 (40,8%)	34,79 [18,17; NA]	0,98 [0,58; 1,65] p=0,9438	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9437	-0,40% [-12,90%; 12,00%] p=0,9437	0,81 [0,54; 1,21] p=0,2961
Stadium III	18/55 (32,7%)	NA [20,63; NA]	17/50 (34,0%)	NA [12,91; NA]	0,94 [0,42; 2,13] p=0,8906	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8901	-1,30% [-19,30%; 16,80%] p=0,8901	0,88 [0,45; 1,71] p=0,7105
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2571								
IgG	92/204 (45,1%)	46,69 [27,34; NA]	73/185 (39,5%)	50,73 [32,26; NA]	1,26 [0,84; 1,89] p=0,2617	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2634	5,60% [-4,20%; 15,40%] p=0,2599	1,06 [0,78; 1,44] p=0,7080
Nicht-IgG	26/78 (33,3%)	NA [29,73; NA]	37/96 (38,5%)	NA [20,27; NA]	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4784	0,86 [0,58; 1,29] p=0,4800	-5,20% [-19,50%; 9,10%] p=0,4750	0,76 [0,46; 1,25] p=0,2793
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4293								
Hochrisiko	31/76 (40,8%)	46,69 [27,34; NA]	28/78 (35,9%)	50,73 [26,09; NA]	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5337	1,14 [0,76; 1,70] p=0,5330	4,90% [-10,50%; 20,20%] p=0,5320	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9592
Standardrisiko	117/264 (44,3%)	47,11 [26,81; NA]	112/266 (42,1%)	48,53 [25,59; NA]	1,09 [0,78; 1,54] p=0,6074	1,05 [0,87; 1,28] p=0,6072	2,20% [-6,20%;]	0,98 [0,76; 1,27] p=0,8987

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
							10,60% p=0,6070	
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	27,32 [2,17; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	4,57 [0,72; 29,13] p=0,1025	2,67 [0,71; 10,05] p=0,1474	33,30% [-2,10%; 68,70%] p=0,0648	2,70 [0,57; 12,75] p=0,2087
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2411								
ECOG-PS 0	96/221 (43,4%)	47,11 [34,56; NA]	84/230 (36,5%)	50,73 [41,73; NA]	1,33 [0,92; 1,95] p=0,1342	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1347	6,90% [-2,10%; 15,90%] p=0,1330	1,11 [0,83; 1,48] p=0,4977
ECOG-PS ≥1	60/134 (44,8%)	41,63 [16,59; NA]	58/124 (46,8%)	25,89 [10,71; NA]	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7480	0,96 [0,73; 1,25] p=0,7474	-2,00% [-14,20%; 10,20%] p=0,7475	0,85 [0,59; 1,22] p=0,3735
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4507								
≤65 kg	37/82 (45,1%)	47,90 [17,97; NA]	40/114 (35,1%)	NA [28,78; NA]	1,52 [0,85; 2,72] p=0,1570	1,29 [0,91; 1,82] p=0,1535	10,00% [-3,80%; 23,90%] p=0,1566	1,15 [0,74; 1,80] p=0,5315
>65 bis 85 kg	77/175 (44,0%)	40,28 [21,39; NA]	60/149 (40,3%)	48,53 [26,09; NA]	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4987	1,09 [0,84; 1,41] p=0,4996	3,70% [-7,00%; 14,50%] p=0,4973	1,07 [0,76; 1,49] p=0,7120
>85 kg	42/97 (43,3%)	NA [24,41; NA]	42/91 (46,2%)	32,26 [12,32; NA]	0,89 [0,50; 1,58] p=0,6947	0,94 [0,68; 1,29] p=0,6939	-2,90% [-17,10%; 11,40%] p=0,6939	0,80 [0,52; 1,23] p=0,3178
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1725								
<60 ml/min	11/32 (34,4%)	NA [10,94; NA]	9/30 (30,0%)	NA [4,04; NA]	1,22 [0,42; 3,56] p=0,7149	1,15 [0,55; 2,37] p=0,7135	4,40% [-18,90%; 11,10%] p=0,6939	0,73 [0,30; 1,77] p=0,4908

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
							27,60% p=0,7120	
60 bis <90 ml/min	70/147 (47,6%)	36,66 [19,22; NA]	49/140 (35,0%)	48,53 [29,37; NA]	1,69 [1,05; 2,71] p=0,0304	1,36 [1,03; 1,80] p=0,0326	12,60% [1,30%; 23,90%] p=0,0286	1,31 [0,91; 1,89] p=0,1451
≥90 ml/min	75/175 (42,9%)	47,11 [27,34; NA]	84/184 (45,7%)	39,03 [24,08; NA]	0,89 [0,59; 1,35] p=0,5946	0,94 [0,74; 1,19] p=0,5945	-2,80% [-13,10%; 7,50%] p=0,5939	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3740
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9367								
normal	134/311 (43,1%)	47,11 [34,56; NA]	120/305 (39,3%)	48,53 [33,87; NA]	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3458	1,09 [0,91; 1,32] p=0,3461	3,70% [-4,00%; 11,50%] p=0,3450	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9274
beeinträchtigt	22/44 (50,0%)	27,34 [12,48; NA]	22/48 (45,8%)	28,78 [8,08; NA]	1,18 [0,52; 2,68] p=0,6910	1,09 [0,71; 1,67] p=0,6892	4,20% [-16,30%; 24,60%] p=0,6892	1,00 [0,55; 1,81] p=0,9989
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9279								
Europa	140/321 (43,6%)	47,11 [34,07; NA]	126/316 (39,9%)	48,53 [33,87; NA]	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3389	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3392	3,70% [-3,90%; 11,40%] p=0,3381	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9286
Australien	16/34 (47,1%)	26,84 [8,05; NA]	16/38 (42,1%)	25,59 [4,01; NA]	1,22 [0,48; 3,10] p=0,6750	1,12 [0,67; 1,87] p=0,6726	5,00% [-18,00%; 27,90%] p=0,6726	0,99 [0,49; 1,98] p=0,9693
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

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
Gesamt	188/355 (53,0%)	16,95 [11,40; 31,57]	174/354 (49,2%)	21,36 [12,12; 36,30]	1,17 [0,87; 1,57] p=0,3076	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3076	3,80% [-3,50%; 11,10%] p=0,3066	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9553
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9443								
männlich	112/211 (53,1%)	16,76 [9,27; 43,34]	101/205 (49,3%)	21,19 [10,05; 45,44]	1,17 [0,79; 1,71] p=0,4373	1,08 [0,89; 1,30] p=0,4374	3,80% [-5,80%; 13,40%] p=0,4364	1,00 [0,77; 1,31] p=0,9910
weiblich	76/144 (52,8%)	20,04 [10,88; 44,72]	73/149 (49,0%)	21,36 [10,58; 40,87]	1,16 [0,74; 1,84] p=0,5178	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5172	3,80% [-7,70%; 15,20%] p=0,5168	0,98 [0,71; 1,35] p=0,8994
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7802								
<65 Jahre	138/261 (52,9%)	20,04 [11,79; 43,34]	126/267 (47,2%)	22,54 [11,37; NA]	1,26 [0,89; 1,77] p=0,1921	1,12 [0,94; 1,33] p=0,1923	5,70% [-2,80%; 14,20%] p=0,1909	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9238
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	16,76 [7,85; 38,24]	48/87 (55,2%)	17,97 [7,16; 32,95]	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7899	0,96 [0,74; 1,26] p=0,7892	-2,00% [-16,50%; 12,50%] p=0,7892	0,94 [0,64; 1,40] p=0,7728
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7904								
<50 Jahre	27/54 (50,0%)	28,88 [4,86; NA]	23/54 (42,6%)	NA [12,39; NA]	1,35 [0,63; 2,88] p=0,4423	1,17 [0,78; 1,77] p=0,4419	7,40% [-11,30%; 26,20%] p=0,4389	1,20 [0,69; 2,09] p=0,5302
50 bis <65 Jahre	111/207 (53,6%)	16,95 [9,72; 43,34]	103/213 (48,4%)	16,30 [8,38; NA]	1,24 [0,84; 1,81] p=0,2810	1,11 [0,92; 1,34] p=0,2809	5,30% [-4,30%; 14,80%] p=0,2797	0,97 [0,74; 1,27] p=0,8249

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 Jahre	50/94 (53,2%)	16,76 [7,85; 38,24]	48/87 (55,2%)	17,97 [7,16; 32,95]	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7899	0,96 [0,74; 1,26] p=0,7892	-2,00% [-16,50%; 12,50%] p=0,7892	0,94 [0,64; 1,40] p=0,7728
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0038								
weiß	170/330 (51,5%)	21,45 [12,12; 43,34]	165/323 (51,1%)	17,97 [11,14; 29,11]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9122	1,01 [0,87; 1,17] p=0,9122	0,40% [-7,20%; 8,10%] p=0,9122	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3680
andere	18/25 (72,0%)	6,93 [3,94; 16,95]	9/31 (29,0%)	NA [4,60; NA]	6,29 [1,96; 20,21] p=0,0015	2,48 [1,36; 4,53] p=0,0031	43,00% [19,20%; 66,70%] p=0,0004	3,02 [1,35; 6,75] p=0,0069
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5869								
Stadium I	103/186 (55,4%)	15,70 [8,18; 39,88]	102/178 (57,3%)	12,22 [5,22; 25,23]	0,93 [0,61; 1,40] p=0,7114	0,97 [0,81; 1,16] p=0,7109	-1,90% [-12,10%; 8,30%] p=0,7109	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4356
Stadium II	59/114 (51,8%)	17,74 [9,72; NA]	53/125 (42,4%)	39,56 [12,26; NA]	1,46 [0,88; 2,43] p=0,1486	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1486	9,40% [-3,30%; 22,00%] p=0,1462	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5287
Stadium III	26/55 (47,3%)	38,24 [5,22; NA]	19/50 (38,0%)	NA [11,14; NA]	1,46 [0,67; 3,19] p=0,3399	1,24 [0,79; 1,95] p=0,3425	9,30% [-9,60%; 28,10%] p=0,3348	1,10 [0,61; 1,98] p=0,7575
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8044								
IgG	110/204 (53,9%)	15,44 [9,36; 31,08]	100/185 (54,1%)	12,35 [6,21; 25,23]	0,99 [0,67; 1,48] p=0,9791	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9791	-0,10% [-10,10%; 9,80%] p=0,9791	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4920

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
Nicht-IgG	42/78 (53,8%)	16,95 [6,11; NA]	48/96 (50,0%)	16,30 [9,46; 45,44]	1,17 [0,64; 2,12] p=0,6146	1,08 [0,81; 1,44] p=0,6125	3,80% [-11,10%; 18,80%] p=0,6132	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8769
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8762								
Hochrisiko	41/76 (53,9%)	11,40 [4,60; NA]	40/78 (51,3%)	12,39 [4,30; 22,18]	1,11 [0,59; 2,10] p=0,7413	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7405	2,70% [-13,10%; 18,40%] p=0,7404	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7701
Standardrisiko	136/264 (51,5%)	22,54 [12,55; 44,72]	128/266 (48,1%)	25,43 [11,73; NA]	1,15 [0,81; 1,61] p=0,4349	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4348	3,40% [-5,10%; 11,90%] p=0,4342	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9273
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	4,95 [1,97; 21,68]	6/10 (60,0%)	18,46 [1,94; NA]	1,83 [0,33; 10,10] p=0,4927	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5057	13,30% [-24,40%; 51,10%] p=0,4884	1,22 [0,44; 3,35] p=0,7033
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2841								
ECOG-PS 0	128/221 (57,9%)	12,58 [8,18; 22,54]	129/230 (56,1%)	12,12 [7,79; 21,19]	1,08 [0,74; 1,56] p=0,6948	1,03 [0,88; 1,21] p=0,6944	1,80% [-7,30%; 11,00%] p=0,6944	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5423
ECOG-PS ≥1	60/134 (44,8%)	39,88 [15,77; NA]	45/124 (36,3%)	NA [29,11; NA]	1,42 [0,86; 2,35] p=0,1665	1,23 [0,91; 1,67] p=0,1692	8,50% [-3,50%; 20,40%] p=0,1636	1,19 [0,81; 1,75] p=0,3860
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9626								
≤65 kg	41/82 (50,0%)	31,08 [10,88; NA]	48/114 (42,1%)	40,87 [10,05; NA]	1,38 [0,78; 2,43] p=0,2747	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2698	7,90% [-6,20%; 22,00%] p=0,2730	1,03 [0,68; 1,56] p=0,8987

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 bis 85 kg	91/175 (52,0%)	19,12 [10,22; 38,24]	76/149 (51,0%)	21,19 [10,58; 34,30]	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8587	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8586	1,00% [-9,90%; 11,90%] p=0,8585	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7625
>85 kg	56/97 (57,7%)	8,79 [4,40; 39,88]	50/91 (54,9%)	12,35 [4,17; 32,95]	1,12 [0,63; 1,99] p=0,7009	1,05 [0,82; 1,35] p=0,7006	2,80% [-11,40%; 17,00%] p=0,7001	0,97 [0,66; 1,42] p=0,8666
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3738								
<60 ml/min	16/32 (50,0%)	23,49 [12,58; NA]	13/30 (43,3%)	16,03 [2,14; NA]	1,31 [0,48; 3,56] p=0,6020	1,15 [0,68; 1,97] p=0,6009	6,70% [-18,10%; 31,50%] p=0,5981	0,74 [0,36; 1,55] p=0,4255
60 bis <90 ml/min	82/147 (55,8%)	14,85 [7,85; 34,86]	64/140 (45,7%)	25,43 [8,38; NA]	1,50 [0,94; 2,39] p=0,0887	1,22 [0,97; 1,54] p=0,0911	10,10% [-1,40%; 21,60%] p=0,0865	1,19 [0,85; 1,64] p=0,3076
≥90 ml/min	90/175 (51,4%)	16,76 [8,51; NA]	97/184 (52,7%)	21,36 [10,58; 34,30]	0,95 [0,63; 1,44] p=0,8072	0,98 [0,80; 1,19] p=0,8071	-1,30% [-11,60%; 9,00%] p=0,8070	0,92 [0,69; 1,22] p=0,5494
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3114								
normal	168/311 (54,0%)	15,77 [10,88; 28,88]	151/305 (49,5%)	22,54 [12,22; 36,30]	1,20 [0,87; 1,64] p=0,2630	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2634	4,50% [-3,40%; 12,40%] p=0,2621	1,03 [0,83; 1,29] p=0,7678
beeinträchtigt	20/44 (45,5%)	NA [8,57; NA]	23/48 (47,9%)	15,70 [4,11; NA]	0,91 [0,40; 2,06] p=0,8141	0,95 [0,61; 1,47] p=0,8134	-2,50% [-22,90%; 17,90%] p=0,8130	0,77 [0,42; 1,40] p=0,3825
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8139								

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
Europa	168/321 (52,3%)	20,04 [12,48; 39,88]	156/316 (49,4%)	21,19 [12,12; 39,56]	1,13 [0,82; 1,54] p=0,4539	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4539	3,00% [-4,80%; 10,70%] p=0,4533	0,98 [0,79; 1,23] p=0,8950
Australien	20/34 (58,8%)	7,33 [4,01; NA]	18/38 (47,4%)	22,18 [3,78; NA]	1,59 [0,62; 4,04] p=0,3344	1,24 [0,80; 1,92] p=0,3319	11,50% [-11,50%; 34,40%] p=0,3275	1,04 [0,55; 1,98] p=0,8918
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	201/355 (56,6%)	21,06 [10,38; 29,24]	154/354 (43,5%)	37,32 [25,40; NA]	1,72 [1,27; 2,32] p=0,0004	1,30 [1,12; 1,51] p=0,0005	13,20% [6,00%; 20,40%] p=0,0004	1,38 [1,11; 1,70] p=0,0031
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0246								
männlich	130/211 (61,6%)	12,09 [4,86; 28,29]	86/205 (42,0%)	41,92 [25,40; NA]	2,22 [1,50; 3,29] p<0,0001	1,47 [1,21; 1,78] p<0,0001	19,70% [10,20%; 29,10%] p<0,0001	1,68 [1,27; 2,20] p=0,0002
weiblich	71/144 (49,3%)	31,97 [15,90; NA]	68/149 (45,6%)	29,50 [15,05; NA]	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5303	1,08 [0,85; 1,38] p=0,5297	3,70% [-7,80%; 15,10%] p=0,5294	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8743
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6795								
<65 Jahre	151/261 (57,9%)	21,06 [9,96; 31,61]	115/267 (43,1%)	41,92 [29,50; NA]	1,81 [1,28; 2,56] p=0,0007	1,34 [1,13; 1,60] p=0,0008	14,80% [6,30%; 23,20%] p=0,0006	1,42 [1,11; 1,81] p=0,0049
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	20,04 [4,27; 37,09]	39/87 (44,8%)	23,59 [13,63; NA]	1,40 [0,78; 2,51] p=0,2621	1,19 [0,88; 1,60] p=0,2645	8,40% [-6,20%;]	1,27 [0,83; 1,93] p=0,2639

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
							22,90% p=0,2590	
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5577								
<50 Jahre	30/54 (55,6%)	14,32 [3,94; NA]	20/54 (37,0%)	46,62 [31,80; NA]	2,13 [0,98; 4,59] p=0,0548	1,50 [0,98; 2,29] p=0,0595	18,50% [0,00%; 37,00%] p=0,0495	1,83 [1,04; 3,23] p=0,0371
50 bis <65 Jahre	121/207 (58,5%)	22,67 [9,00; 33,45]	95/213 (44,6%)	36,17 [23,23; NA]	1,75 [1,19; 2,57] p=0,0046	1,31 [1,08; 1,58] p=0,0050	13,90% [4,40%; 23,30%] p=0,0041	1,32 [1,01; 1,73] p=0,0420
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	20,04 [4,27; 37,09]	39/87 (44,8%)	23,59 [13,63; NA]	1,40 [0,78; 2,51] p=0,2621	1,19 [0,88; 1,60] p=0,2645	8,40% [-6,20%; 22,90%] p=0,2590	1,27 [0,83; 1,93] p=0,2639
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7821								
weiß	186/330 (56,4%)	21,19 [10,71; 31,61]	140/323 (43,3%)	37,62 [28,09; NA]	1,69 [1,24; 2,30] p=0,0009	1,30 [1,11; 1,52] p=0,0010	13,00% [5,40%; 20,60%] p=0,0008	1,37 [1,10; 1,71] p=0,0047
andere	15/25 (60,0%)	10,38 [2,27; 42,68]	14/31 (45,2%)	17,31 [9,10; NA]	1,82 [0,63; 5,30] p=0,2736	1,33 [0,80; 2,20] p=0,2682	14,80% [-11,20%; 40,80%] p=0,2632	1,61 [0,78; 3,34] p=0,2009
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4877								
Stadium I	110/186 (59,1%)	10,22 [6,96; 29,08]	88/178 (49,4%)	31,80 [17,12; NA]	1,48 [0,98; 2,24] p=0,0636	1,20 [0,99; 1,45] p=0,0654	9,70% [-0,50%; 19,90%] p=0,0621	1,36 [1,03; 1,80] p=0,0309
Stadium II	67/114 (58,8%)	20,04 [4,86; 35,68]	55/125 (44,0%)	29,50 [15,05; NA]	1,81 [1,09; 3,03] p=0,0228	1,34 [1,04; 1,72] p=0,0235	14,80% [2,20%; p=0,0235	1,27 [0,89; 1,81] p=0,1973

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
							27,30% p=0,0210	
Stadium III	24/55 (43,6%)	41,89 [21,06; NA]	11/50 (22,0%)	NA [45,21; NA]	2,75 [1,17; 6,46] p=0,0194	1,98 [1,09; 3,62] p=0,0258	21,60% [4,20%; 39,10%] p=0,0149	2,06 [1,01; 4,20] p=0,0477
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9052								
IgG	111/204 (54,4%)	28,29 [9,92; 39,75]	88/185 (47,6%)	30,46 [19,84; 45,21]	1,32 [0,88; 1,96] p=0,1780	1,14 [0,94; 1,39] p=0,1803	6,80% [-3,10%; 16,80%] p=0,1765	1,16 [0,88; 1,53] p=0,3044
Nicht-IgG	40/78 (51,3%)	28,91 [14,13; 50,46]	39/96 (40,6%)	NA [15,05; NA]	1,54 [0,84; 2,81] p=0,1615	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1593	10,70% [-4,20%; 25,50%] p=0,1586	1,16 [0,74; 1,81] p=0,5067
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2899								
Hochrisiko	37/76 (48,7%)	26,25 [9,92; NA]	31/78 (39,7%)	46,62 [17,12; NA]	1,44 [0,76; 2,72] p=0,2655	1,23 [0,86; 1,75] p=0,2662	8,90% [-6,70%; 24,60%] p=0,2621	1,23 [0,77; 1,99] p=0,3897
Standardrisiko	152/264 (57,6%)	22,67 [9,00; 31,70]	119/266 (44,7%)	37,32 [24,15; NA]	1,68 [1,19; 2,36] p=0,0031	1,29 [1,09; 1,52] p=0,0034	12,80% [4,40%; 21,30%] p=0,0029	1,36 [1,07; 1,73] p=0,0118
Unbestimmt	12/15 (80,0%)	3,06 [1,97; 20,14]	4/10 (40,0%)	NA [3,68; NA]	6,00 [1,00; 35,91] p=0,0455	2,00 [0,90; 4,45] p=0,0895	40,00% [3,50%; 76,50%] p=0,0317	3,26 [1,04; 10,15] p=0,0417
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9093								
ECOG-PS 0	127/221 (57,5%)	20,14 [8,71; 29,01]	101/230 (43,9%)	31,80 [20,96; NA]	1,73 [1,19; 2,50] p=0,0040	1,31 [1,09; 1,57] p=0,0044	13,60% [4,40%; 22,40%] p=0,0012	1,37 [1,06; 1,78] p=0,0172

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
							22,70% p=0,0037	
ECOG-PS ≥1	74/134 (55,2%)	27,99 [8,51; 35,68]	53/124 (42,7%)	41,92 [27,57; NA]	1,65 [1,01; 2,70] p=0,0455	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0484	12,50% [0,40%; 24,60%] p=0,0434	1,41 [0,99; 2,01] p=0,0552
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0619								
≤65 kg	39/82 (47,6%)	39,75 [15,93; NA]	53/114 (46,5%)	28,09 [15,01; NA]	1,04 [0,59; 1,84] p=0,8826	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8821	1,10% [-13,10%; 15,20%] p=0,8823	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6602
>65 bis 85 kg	96/175 (54,9%)	27,37 [9,43; 34,40]	54/149 (36,2%)	NA [31,77; NA]	2,14 [1,37; 3,34] p=0,0008	1,51 [1,18; 1,95] p=0,0013	18,60% [7,90%; 29,30%] p=0,0006	1,61 [1,16; 2,25] p=0,0049
>85 kg	66/97 (68,0%)	4,86 [2,14; 14,32]	47/91 (51,6%)	30,46 [12,32; 45,50]	1,99 [1,10; 3,60] p=0,0222	1,32 [1,03; 1,68] p=0,0250	16,40% [2,60%; 30,20%] p=0,0203	1,58 [1,09; 2,30] p=0,0169
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4473								
<60 ml/min	16/32 (50,0%)	34,40 [3,94; NA]	12/30 (40,0%)	20,96 [8,18; NA]	1,50 [0,55; 4,11] p=0,4329	1,25 [0,71; 2,19] p=0,4337	10,00% [-14,60%; 34,60%] p=0,4265	0,88 [0,41; 1,88] p=0,7463
60 bis <90 ml/min	81/147 (55,1%)	25,56 [12,09; 37,09]	59/140 (42,1%)	36,37 [19,35; NA]	1,69 [1,06; 2,69] p=0,0284	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0304	13,00% [1,50%; 24,40%] p=0,0268	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1070
≥90 ml/min	104/175 (59,4%)	11,73 [6,96; 28,91]	83/184 (45,1%)	42,88 [25,40; NA]	1,78 [1,17; 2,71] p=0,0067	1,32 [1,08; 1,61] p=0,0072	14,30% [4,10%; 24,50%] p=0,0061	1,52 [1,14; 2,02] p=0,0047

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: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0923								
normal	178/311 (57,2%)	20,14 [9,00; 29,08]	129/305 (42,3%)	42,88 [29,70; NA]	1,83 [1,33; 2,51] p=0,0002	1,35 [1,15; 1,59] p=0,0003	14,90% [7,10%; 22,70%] p=0,0002	1,49 [1,18; 1,86] p=0,0006
beeinträchtigt	23/44 (52,3%)	40,87 [6,96; NA]	25/48 (52,1%)	18,37 [9,00; NA]	1,01 [0,44; 2,29] p=0,9856	1,00 [0,68; 1,49] p=0,9855	0,20% [-20,20%; 20,60%] p=0,9855	0,88 [0,50; 1,56] p=0,6656
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0092								
Europa	187/321 (58,3%)	20,11 [9,92; 29,01]	133/316 (42,1%)	42,88 [29,93; NA]	1,92 [1,40; 2,63] p<0,0001	1,38 [1,18; 1,62] p<0,0001	16,20% [8,50%; 23,80%] p<0,0001	1,52 [1,21; 1,89] p=0,0002
Australien	14/34 (41,2%)	NA [7,33; NA]	21/38 (55,3%)	9,33 [3,98; NA]	0,57 [0,22; 1,44] p=0,2358	0,74 [0,46; 1,22] p=0,2423	-14,10% [-37,00%; 8,80%] p=0,2276	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1582
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	213/355 (60,0%)	9,27 [4,83; 14,52]	198/354 (55,9%)	9,63 [6,96; 14,26]	1,18 [0,88; 1,60] p=0,2730	1,07 [0,95; 1,22] p=0,2716	4,10% [-3,20%; 11,30%] p=0,2708	1,00 [0,83; 1,22] p=0,9734
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4105								
männlich	132/211 (62,6%)	6,74 [4,11; 12,95]	114/205 (55,6%)	7,26 [4,37; 13,86]	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1499	1,13 [0,96; 1,32] p=0,1512	6,90% [-2,50%; 16,40%] p=0,1486	1,09 [0,85; 1,40] p=0,5167

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
weiblich	81/144 (56,3%)	14,52 [7,42; 22,34]	84/149 (56,4%)	12,65 [7,66; 17,91]	0,99 [0,63; 1,58] p=0,9827	1,00 [0,81; 1,22] p=0,9827	-0,10% [-11,50%; 11,20%] p=0,9827	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5459
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6319								
<65 Jahre	158/261 (60,5%)	9,59 [4,83; 15,77]	143/267 (53,6%)	11,50 [7,52; 21,26]	1,33 [0,94; 1,88] p=0,1057	1,13 [0,97; 1,31] p=0,1061	7,00% [-1,40%; 15,40%] p=0,1044	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7280
≥65 Jahre	55/94 (58,5%)	8,90 [3,81; 21,42]	55/87 (63,2%)	6,93 [4,24; 12,65]	0,82 [0,45; 1,49] p=0,5181	0,93 [0,73; 1,17] p=0,5165	-4,70% [-18,90%; 9,50%] p=0,5161	0,93 [0,64; 1,35] p=0,6919
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5574								
<50 Jahre	33/54 (61,1%)	13,40 [4,67; NA]	33/54 (61,1%)	9,63 [3,75; 35,45]	1,00 [0,46; 2,17] p=1,0000	1,00 [0,74; 1,35] p=1,0000	0,00% [-18,40%; 18,40%] p=1,0000	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4754
50 bis <65 Jahre	125/207 (60,4%)	8,21 [4,63; 15,70]	110/213 (51,6%)	14,23 [7,52; 21,91]	1,43 [0,97; 2,10] p=0,0715	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0721	8,70% [-0,70%; 18,20%] p=0,0700	1,11 [0,86; 1,43] p=0,4315
≥65 Jahre	55/94 (58,5%)	8,90 [3,81; 21,42]	55/87 (63,2%)	6,93 [4,24; 12,65]	0,82 [0,45; 1,49] p=0,5181	0,93 [0,73; 1,17] p=0,5165	-4,70% [-18,90%; 9,50%] p=0,5161	0,93 [0,64; 1,35] p=0,6919
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3651								
weiß	198/330 (60,0%)	9,59 [4,80; 15,70]	183/323 (56,7%)	9,10 [6,67; 13,24]	1,15 [0,84; 1,57] p=0,3866	1,06 [0,93; 1,21] p=0,3867	3,30% [-4,20%; 10,90%] p=0,3860	0,98 [0,81; 1,21] p=0,8842

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	15/25 (60,0%)	8,90 [2,27; NA]	15/31 (48,4%)	31,08 [4,30; NA]	1,60 [0,55; 4,65] p=0,3906	1,24 [0,76; 2,01] p=0,3841	11,60% [-14,40%; 37,70%] p=0,3821	1,38 [0,68; 2,83] p=0,3751
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7667								
Stadium I	120/186 (64,5%)	7,56 [4,27; 14,52]	107/178 (60,1%)	8,12 [4,47; 12,65]	1,21 [0,79; 1,84] p=0,3867	1,07 [0,91; 1,26] p=0,3872	4,40% [-5,50%; 14,40%] p=0,3857	1,05 [0,81; 1,37] p=0,6915
Stadium II	63/114 (55,3%)	11,89 [4,70; 31,54]	62/125 (49,6%)	15,84 [9,10; 39,56]	1,25 [0,75; 2,09] p=0,3823	1,11 [0,88; 1,42] p=0,3810	5,70% [-7,00%; 18,30%] p=0,3804	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9425
Stadium III	30/55 (54,5%)	17,54 [3,94; NA]	28/50 (56,0%)	6,93 [4,04; 23,10]	0,94 [0,44; 2,04] p=0,8816	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8809	-1,50% [-20,50%; 17,60%] p=0,8810	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5082
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2608								
IgG	120/204 (58,8%)	8,08 [4,17; 14,52]	114/185 (61,6%)	5,55 [4,07; 8,38]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5740	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5730	-2,80% [-12,50%; 6,90%] p=0,5731	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2463
Nicht-IgG	49/78 (62,8%)	12,52 [4,63; 22,34]	49/96 (51,0%)	13,86 [7,26; 39,56]	1,62 [0,88; 2,98] p=0,1203	1,23 [0,95; 1,60] p=0,1173	11,80% [-2,90%; 26,40%] p=0,1154	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6758
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6955								
Hochrisiko	45/76 (59,2%)	7,42 [3,94; 16,10]	45/78 (57,7%)	7,66 [3,84; 14,23]	1,06 [0,56; 2,02] p=0,8489	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8484	1,50% [-14,00%; 17,10%] p=0,8484	0,91 [0,60; 1,37] p=0,6387

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
Standardrisiko	157/264 (59,5%)	10,71 [4,76; 17,61]	148/266 (55,6%)	10,51 [7,06; 17,28]	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3728	1,07 [0,92; 1,24] p=0,3727	3,80% [-4,60%; 12,20%] p=0,3720	1,03 [0,82; 1,29] p=0,8087
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	7,16 [2,00; 29,70]	5/10 (50,0%)	11,07 [1,91; NA]	2,75 [0,51; 14,86] p=0,2433	1,47 [0,73; 2,93] p=0,2772	23,30% [-14,90%; 61,60%] p=0,2315	1,32 [0,46; 3,84] p=0,6069
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8343								
ECOG-PS 0	135/221 (61,1%)	9,59 [4,83; 16,10]	129/230 (56,1%)	9,63 [6,24; 15,08]	1,23 [0,84; 1,79] p=0,2819	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2816	5,00% [-4,10%; 14,10%] p=0,2806	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9874
ECOG-PS ≥1	78/134 (58,2%)	8,08 [4,01; 21,42]	69/124 (55,6%)	10,71 [5,19; 21,91]	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6783	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6782	2,60% [-9,50%; 14,70%] p=0,6777	1,04 [0,75; 1,44] p=0,8190
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9316								
≤65 kg	45/82 (54,9%)	12,68 [4,04; NA]	59/114 (51,8%)	12,68 [7,06; 26,25]	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6664	1,06 [0,81; 1,38] p=0,6640	3,10% [-11,00%; 17,30%] p=0,6652	0,94 [0,64; 1,39] p=0,7617
>65 bis 85 kg	102/175 (58,3%)	11,93 [5,22; 21,65]	81/149 (54,4%)	12,75 [6,74; 24,08]	1,17 [0,76; 1,82] p=0,4784	1,07 [0,88; 1,30] p=0,4798	3,90% [-6,90%; 14,80%] p=0,4778	1,04 [0,78; 1,39] p=0,8053
>85 kg	66/97 (68,0%)	4,27 [3,81; 10,22]	58/91 (63,7%)	4,37 [3,81; 10,71]	1,21 [0,66; 2,22] p=0,5347	1,07 [0,87; 1,31] p=0,5349	4,30% [-9,20%; 17,90%] p=0,5336	1,01 [0,71; 1,43] p=0,9665
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7552								

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
<60 ml/min	16/32 (50,0%)	21,52 [2,10; NA]	15/30 (50,0%)	10,51 [4,63; 17,54]	1,00 [0,37; 2,71] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,65] p=1,0000	0,00% [-24,90%; 24,90%] p=1,0000	0,73 [0,35; 1,49] p=0,3806
60 bis <90 ml/min	92/147 (62,6%)	7,82 [3,98; 14,52]	79/140 (56,4%)	8,80 [4,50; 17,28]	1,29 [0,81; 2,07] p=0,2889	1,11 [0,92; 1,34] p=0,2901	6,20% [-5,20%; 17,50%] p=0,2874	1,05 [0,78; 1,43] p=0,7283
≥90 ml/min	105/175 (60,0%)	10,22 [4,80; 17,54]	104/184 (56,5%)	10,71 [5,45; 21,85]	1,15 [0,76; 1,76] p=0,5048	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5041	3,50% [-6,70%; 13,70%] p=0,5038	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8834
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9949								
normal	184/311 (59,2%)	10,02 [5,22; 15,77]	168/305 (55,1%)	11,50 [7,06; 17,02]	1,18 [0,86; 1,63] p=0,3064	1,07 [0,94; 1,23] p=0,3068	4,10% [-3,70%; 11,90%] p=0,3057	1,01 [0,82; 1,25] p=0,8902
beeinträchtigt	29/44 (65,9%)	4,07 [2,00; 18,27]	30/48 (62,5%)	5,78 [3,29; 10,09]	1,16 [0,49; 2,73] p=0,7348	1,05 [0,78; 1,43] p=0,7331	3,40% [-16,20%; 23,00%] p=0,7330	1,01 [0,60; 1,68] p=0,9724
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3584								
Europa	191/321 (59,5%)	9,59 [4,86; 15,70]	174/316 (55,1%)	11,50 [7,59; 17,02]	1,20 [0,88; 1,64] p=0,2579	1,08 [0,94; 1,24] p=0,2583	4,40% [-3,20%; 12,10%] p=0,2571	1,04 [0,85; 1,28] p=0,6953
Australien	22/34 (64,7%)	4,17 [1,97; 37,09]	24/38 (63,2%)	4,04 [1,91; 8,84]	1,07 [0,41; 2,80] p=0,8922	1,02 [0,72; 1,45] p=0,8913	1,50% [-20,70%; 23,80%] p=0,8913	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4261
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								

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: Gesamt								
Gesamt	182/355 (51,3%)	24,34 [13,93; 40,28]	157/354 (44,4%)	42,09 [23,92; 49,12]	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0654	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0658	6,90% [-0,40%; 14,20%] p=0,0642	1,15 [0,93; 1,42] p=0,2060
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6152								
männlich	106/211 (50,2%)	27,66 [10,05; NA]	91/205 (44,4%)	42,09 [17,77; NA]	1,26 [0,86; 1,86] p=0,2330	1,13 [0,92; 1,39] p=0,2339	5,80% [-3,70%; 15,40%] p=0,2316	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5648
weiblich	76/144 (52,8%)	21,88 [9,46; 44,09]	66/149 (44,3%)	43,14 [19,22; NA]	1,41 [0,89; 2,23] p=0,1471	1,19 [0,94; 1,51] p=0,1478	8,50% [-2,90%; 19,90%] p=0,1450	1,21 [0,87; 1,68] p=0,2598
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9402								
<65 Jahre	132/261 (50,6%)	28,58 [15,90; NA]	111/267 (41,6%)	44,35 [25,10; NA]	1,44 [1,02; 2,03] p=0,0382	1,22 [1,01; 1,47] p=0,0389	9,00% [0,50%; 17,50%] p=0,0372	1,15 [0,89; 1,48] p=0,2876
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	10,05 [4,70; 41,66]	46/87 (52,9%)	17,94 [6,87; 48,13]	1,01 [0,56; 1,82] p=0,9659	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9658	0,30% [-14,20%; 14,90%] p=0,9658	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5488
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9793								
<50 Jahre	19/54 (35,2%)	NA [35,22; NA]	17/54 (31,5%)	NA [40,08; NA]	1,18 [0,53; 2,63] p=0,6845	1,12 [0,66; 1,91] p=0,6835	3,70% [-14,10%; 21,50%] p=0,6829	1,04 [0,54; 2,00] p=0,9076
50 bis <65 Jahre	113/207 (54,6%)	18,89 [9,46; 35,25]	94/213 (44,1%)	32,89 [16,49; NA]	1,52 [1,04; 2,24] p=0,0323	1,24 [1,02; 1,50] p=0,0331	10,50% [0,90%;	1,16 [0,88; 1,52] p=0,2877

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
							20,00% p=0,0312	
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	10,05 [4,70; 41,66]	46/87 (52,9%)	17,94 [6,87; 48,13]	1,01 [0,56; 1,82] p=0,9659	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9658	0,30% [-14,20%; 14,90%] p=0,9658	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5488
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1457								
weiß	167/330 (50,6%)	26,25 [15,24; 44,09]	145/323 (44,9%)	40,54 [20,11; 49,12]	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1442	1,13 [0,96; 1,32] p=0,1450	5,70% [-1,90%; 13,40%] p=0,1432	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4415
andere	15/25 (60,0%)	4,86 [3,88; NA]	12/31 (38,7%)	NA [6,96; NA]	2,38 [0,81; 6,98] p=0,1162	1,55 [0,90; 2,68] p=0,1160	21,30% [-4,50%; 47,00%] p=0,1050	1,88 [0,87; 4,04] p=0,1072
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5546								
Stadium I	103/186 (55,4%)	16,00 [8,05; 35,25]	87/178 (48,9%)	34,50 [16,69; 48,13]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2152	1,13 [0,93; 1,38] p=0,2165	6,50% [-3,70%; 16,70%] p=0,2137	1,21 [0,91; 1,61] p=0,1864
Stadium II	51/114 (44,7%)	41,86 [21,88; NA]	51/125 (40,8%)	40,54 [16,69; NA]	1,18 [0,70; 1,96] p=0,5397	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5386	3,90% [-8,60%; 16,50%] p=0,5387	0,94 [0,64; 1,39] p=0,7576
Stadium III	28/55 (50,9%)	20,63 [7,49; NA]	19/50 (38,0%)	NA [11,14; NA]	1,69 [0,78; 3,68] p=0,1861	1,34 [0,86; 2,08] p=0,1916	12,90% [-5,90%; 31,80%] p=0,1797	1,29 [0,72; 2,32] p=0,3866
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3251								
IgG	102/204 (50,0%)	26,25 [13,93; NA]	88/185 (47,6%)	25,10 [16,56; 46,62]	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6322	1,05 [0,86; 1,29] p=0,6322	2,40% [-7,50%;]	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9974

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
							12,40% p=0,6316	
Nicht-IgG	38/78 (48,7%)	27,80 [8,80; NA]	37/96 (38,5%)	48,13 [40,08; NA]	1,51 [0,83; 2,77] p=0,1789	1,26 [0,90; 1,78] p=0,1769	10,20% [-4,60%; 24,90%] p=0,1766	1,29 [0,82; 2,04] p=0,2643
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2650								
Hochrisiko	37/76 (48,7%)	24,34 [8,25; NA]	32/78 (41,0%)	44,35 [16,49; NA]	1,36 [0,72; 2,58] p=0,3409	1,19 [0,83; 1,69] p=0,3409	7,70% [-8,00%; 23,30%] p=0,3380	1,11 [0,69; 1,78] p=0,6673
Standardrisiko	133/264 (50,4%)	29,04 [15,24; NA]	121/266 (45,5%)	40,54 [19,84; NA]	1,22 [0,86; 1,71] p=0,2603	1,11 [0,93; 1,32] p=0,2605	4,90% [-3,60%; 13,40%] p=0,2593	1,08 [0,85; 1,39] p=0,5223
Unbestimmt	12/15 (80,0%)	5,72 [3,78; 13,73]	4/10 (40,0%)	43,14 [2,04; NA]	6,00 [1,00; 35,91] p=0,0455	2,00 [0,90; 4,45] p=0,0895	40,00% [3,50%; 76,50%] p=0,0317	3,19 [1,01; 10,05] p=0,0480
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7846								
ECOG-PS 0	113/221 (51,1%)	26,25 [12,03; NA]	104/230 (45,2%)	40,74 [20,11; 49,12]	1,27 [0,88; 1,83] p=0,2094	1,13 [0,93; 1,37] p=0,2095	5,90% [-3,30%; 15,10%] p=0,2082	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4335
ECOG-PS ≥1	69/134 (51,5%)	21,88 [8,05; NA]	53/124 (42,7%)	42,09 [13,04; NA]	1,42 [0,87; 2,32] p=0,1604	1,21 [0,93; 1,56] p=0,1631	8,80% [-3,40%; 20,90%] p=0,1578	1,19 [0,83; 1,70] p=0,3468
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9136								
≤65 kg	39/82 (47,6%)	41,86 [21,88; NA]	46/114 (40,4%)	48,13 [19,22; NA]	1,34 [0,76; 2,38] p=0,3163	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3117	7,20% [-6,90%; 16,50%] p=0,1578	1,03 [0,67; 1,57] p=0,9006

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
							21,30% p=0,3152	
>65 bis 85 kg	91/175 (52,0%)	12,03 [7,49; 40,28]	70/149 (47,0%)	28,09 [13,04; NA]	1,22 [0,79; 1,89] p=0,3685	1,11 [0,89; 1,38] p=0,3704	5,00% [-5,90%; 15,90%] p=0,3671	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4084
>85 kg	52/97 (53,6%)	23,52 [8,12; NA]	41/91 (45,1%)	44,35 [18,07; NA]	1,41 [0,79; 2,50] p=0,2424	1,19 [0,89; 1,59] p=0,2447	8,60% [-5,70%; 22,80%] p=0,2393	1,17 [0,78; 1,76] p=0,4508
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7698								
<60 ml/min	16/32 (50,0%)	27,80 [4,11; NA]	11/30 (36,7%)	48,13 [3,06; NA]	1,73 [0,63; 4,77] p=0,2939	1,36 [0,76; 2,45] p=0,2980	13,30% [-11,10%; 37,80%] p=0,2850	1,24 [0,56; 2,72] p=0,6000
60 bis <90 ml/min	76/147 (51,7%)	23,39 [9,63; NA]	66/140 (47,1%)	20,11 [12,19; NA]	1,20 [0,76; 1,91] p=0,4409	1,10 [0,87; 1,39] p=0,4413	4,60% [-7,00%; 16,10%] p=0,4396	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8084
≥90 ml/min	90/175 (51,4%)	25,99 [9,46; NA]	80/184 (43,5%)	44,35 [28,35; NA]	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1321	1,18 [0,95; 1,47] p=0,1325	8,00% [-2,40%; 18,30%] p=0,1304	1,22 [0,91; 1,65] p=0,1902
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7828								
normal	160/311 (51,4%)	25,99 [13,93; 41,66]	135/305 (44,3%)	42,84 [23,92; 49,12]	1,33 [0,97; 1,83] p=0,0745	1,16 [0,98; 1,37] p=0,0755	7,20% [-0,70%; 15,10%] p=0,0735	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2311
beeinträchtigt	22/44 (50,0%)	18,89 [7,49; NA]	22/48 (45,8%)	32,89 [8,08; NA]	1,18 [0,52; 2,68] p=0,6910	1,09 [0,71; 1,67] p=0,6892	4,20% [-16,30%; 24,60%] p=0,6892	1,07 [0,59; 1,93] p=0,8261

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: Region, Interaktion: p=0,8385								
Europa	165/321 (51,4%)	25,99 [15,01; 41,66]	139/316 (44,0%)	42,84 [24,05; NA]	1,35 [0,99; 1,84] p=0,0612	1,17 [0,99; 1,38] p=0,0622	7,40% [-0,30%; 15,20%] p=0,0603	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2329
Australien	17/34 (50,0%)	11,11 [3,94; NA]	18/38 (47,4%)	16,69 [6,77; NA]	1,11 [0,44; 2,81] p=0,8247	1,06 [0,66; 1,70] p=0,8233	2,60% [-20,50%; 25,80%] p=0,8235	1,10 [0,56; 2,13] p=0,7818
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	201/355 (56,6%)	12,81 [9,72; 18,46]	195/354 (55,1%)	10,71 [4,50; 17,61]	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6932	1,03 [0,90; 1,17] p=0,6938	1,50% [-5,80%; 8,80%] p=0,6937	0,90 [0,74; 1,10] p=0,3021
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1832								
männlich	117/211 (55,5%)	12,12 [6,44; 20,96]	124/205 (60,5%)	9,59 [4,34; 16,16]	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2987	0,92 [0,78; 1,08] p=0,2984	-5,00% [-14,50%; 4,40%] p=0,2973	0,82 [0,64; 1,06] p=0,1346
weiblich	84/144 (58,3%)	13,83 [9,92; 31,34]	71/149 (47,7%)	13,63 [4,04; NA]	1,54 [0,97; 2,44] p=0,0675	1,22 [0,98; 1,52] p=0,0686	10,70% [-0,70%; 22,00%] p=0,0654	1,09 [0,79; 1,49] p=0,6042
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8295								
<65 Jahre	147/261 (56,3%)	16,26 [10,97; 31,34]	141/267 (52,8%)	12,06 [4,60; 25,10]	1,15 [0,82; 1,62] p=0,4181	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4178	3,50% [-5,00%; 12,00%] p=0,4173	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4882

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 Jahre	54/94 (57,4%)	8,51 [3,55; 15,67]	54/87 (62,1%)	4,37 [2,20; 14,32]	0,82 [0,46; 1,50] p=0,5277	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5262	-4,60% [-18,90%; 9,70%] p=0,5257	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4430
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7950								
<50 Jahre	30/54 (55,6%)	32,89 [4,57; NA]	27/54 (50,0%)	46,13 [14,26; 51,28]	1,25 [0,59; 2,66] p=0,5649	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5639	5,60% [-13,20%; 24,40%] p=0,5625	1,04 [0,62; 1,75] p=0,8799
50 bis <65 Jahre	117/207 (56,5%)	13,70 [9,72; 18,53]	114/213 (53,5%)	8,05 [4,07; 19,71]	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5371	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5366	3,00% [-6,50%; 12,50%] p=0,5364	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3918
≥65 Jahre	54/94 (57,4%)	8,51 [3,55; 15,67]	54/87 (62,1%)	4,37 [2,20; 14,32]	0,82 [0,46; 1,50] p=0,5277	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5262	-4,60% [-18,90%; 9,70%] p=0,5257	0,86 [0,59; 1,26] p=0,4430
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3553								
weiß	184/330 (55,8%)	13,70 [10,55; 21,68]	177/323 (54,8%)	11,27 [4,53; 18,46]	1,04 [0,76; 1,42] p=0,8055	1,02 [0,89; 1,17] p=0,8054	1,00% [-6,70%; 8,60%] p=0,8054	0,89 [0,73; 1,10] p=0,2805
andere	17/25 (68,0%)	2,27 [1,94; 16,36]	18/31 (58,1%)	4,39 [1,97; NA]	1,53 [0,51; 4,62] p=0,4493	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4415	9,90% [-15,30%; 35,20%] p=0,4400	1,24 [0,64; 2,40] p=0,5315
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5482								
Stadium I	108/186 (58,1%)	13,70 [8,51; 24,25]	109/178 (61,2%)	6,50 [3,84; 15,08]	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5382	0,95 [0,80; 1,12] p=0,5375	-3,20% [-13,20%; 6,90%] p=0,5373	0,82 [0,63; 1,07] p=0,1387

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	63/114 (55,3%)	12,48 [4,17; 39,42]	60/125 (48,0%)	16,49 [5,36; NA]	1,34 [0,80; 2,23] p=0,2628	1,15 [0,90; 1,47] p=0,2618	7,30% [-5,40%; 19,90%] p=0,2604	1,05 [0,73; 1,49] p=0,8023
Stadium III	30/55 (54,5%)	12,35 [2,23; NA]	26/50 (52,0%)	9,36 [2,23; NA]	1,11 [0,51; 2,39] p=0,7950	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7943	2,50% [-16,60%; 21,60%] p=0,7940	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8921
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4388								
IgG	118/204 (57,8%)	12,35 [4,30; 17,97]	110/185 (59,5%)	9,23 [4,24; 16,49]	0,94 [0,62; 1,40] p=0,7468	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7463	-1,60% [-11,40%; 8,20%] p=0,7464	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3743
Nicht-IgG	43/78 (55,1%)	12,29 [4,30; 48,00]	46/96 (47,9%)	22,54 [4,53; NA]	1,33 [0,73; 2,43] p=0,3453	1,15 [0,86; 1,54] p=0,3419	7,20% [-7,70%; 22,10%] p=0,3425	1,09 [0,71; 1,65] p=0,7000
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1699								
Hochrisiko	35/76 (46,1%)	30,09 [8,51; NA]	38/78 (48,7%)	13,63 [3,78; 46,72]	0,90 [0,48; 1,69] p=0,7413	0,94 [0,68; 1,32] p=0,7407	-2,70% [-18,40%; 13,10%] p=0,7404	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3737
Standardrisiko	157/264 (59,5%)	12,22 [5,91; 17,15]	148/266 (55,6%)	10,71 [4,43; 19,71]	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3728	1,07 [0,92; 1,24] p=0,3727	3,80% [-4,60%; 12,20%] p=0,3720	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8267
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	28,98 [3,78; NA]	9/10 (90,0%)	2,05 [1,94; 5,36]	0,17 [0,02; 1,68] p=0,1088	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0854	-30,00% [-61,00%; 1,00%] p=0,0578	0,30 [0,11; 0,80] p=0,0156
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9524								

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 0	136/221 (61,5%)	9,72 [4,01; 14,85]	139/230 (60,4%)	5,36 [3,98; 15,08]	1,05 [0,72; 1,53] p=0,8104	1,02 [0,88; 1,18] p=0,8101	1,10% [-7,90%; 10,10%] p=0,8101	0,93 [0,73; 1,17] p=0,5262
ECOG-PS ≥1	65/134 (48,5%)	24,61 [12,35; NA]	56/124 (45,2%)	17,61 [8,05; NA]	1,14 [0,70; 1,87] p=0,5912	1,07 [0,83; 1,39] p=0,5912	3,30% [-8,80%; 15,50%] p=0,5902	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6140
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9857								
≤65 kg	49/82 (59,8%)	14,11 [3,75; 32,99]	61/114 (53,5%)	4,50 [2,33; 46,13]	1,29 [0,73; 2,29] p=0,3858	1,12 [0,87; 1,43] p=0,3802	6,20% [-7,80%; 20,30%] p=0,3824	0,95 [0,65; 1,38] p=0,7831
>65 bis 85 kg	97/175 (55,4%)	12,52 [7,06; 21,98]	81/149 (54,4%)	10,12 [3,98; 18,46]	1,04 [0,67; 1,62] p=0,8478	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8477	1,10% [-9,80%; 11,90%] p=0,8476	0,89 [0,66; 1,20] p=0,4478
>85 kg	55/97 (56,7%)	12,48 [4,30; 44,52]	53/91 (58,2%)	14,32 [4,60; 29,86]	0,94 [0,53; 1,68] p=0,8314	0,97 [0,76; 1,25] p=0,8308	-1,50% [-15,70%; 12,60%] p=0,8309	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6604
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9930								
<60 ml/min	16/32 (50,0%)	26,84 [3,88; NA]	12/30 (40,0%)	6,28 [2,14; NA]	1,50 [0,55; 4,11] p=0,4329	1,25 [0,71; 2,19] p=0,4337	10,00% [-14,60%; 34,60%] p=0,4265	0,88 [0,41; 1,86] p=0,7360
60 bis <90 ml/min	88/147 (59,9%)	11,83 [3,98; 16,26]	81/140 (57,9%)	8,05 [3,68; 13,63]	1,09 [0,68; 1,74] p=0,7303	1,03 [0,85; 1,26] p=0,7300	2,00% [-9,40%; 13,40%] p=0,7298	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5737
≥90 ml/min	97/175 (55,4%)	13,54 [9,92; 44,16]	102/184 (55,4%)	16,16 [4,53; 32,00]	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9991	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9991	0,00% [-10,30%;]	0,91 [0,69; 1,20] p=0,4855

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
							10,30% p=0,9991	
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9194								
normal	176/311 (56,6%)	13,70 [9,69; 21,68]	168/305 (55,1%)	10,71 [4,50; 20,53]	1,06 [0,77; 1,46] p=0,7062	1,03 [0,89; 1,18] p=0,7061	1,50% [-6,30%; 9,40%] p=0,7060	0,92 [0,74; 1,13] p=0,4089
beeinträchtigt	25/44 (56,8%)	12,42 [3,88; NA]	27/48 (56,3%)	8,94 [2,10; NA]	1,02 [0,45; 2,34] p=0,9564	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9562	0,60% [-19,70%; 20,80%] p=0,9562	0,93 [0,54; 1,60] p=0,7830
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2125								
Europa	183/321 (57,0%)	12,48 [8,80; 18,46]	171/316 (54,1%)	11,27 [4,60; 22,24]	1,12 [0,82; 1,54] p=0,4625	1,05 [0,92; 1,21] p=0,4625	2,90% [-4,80%; 10,60%] p=0,4620	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6280
Australien	18/34 (52,9%)	13,83 [2,04; NA]	24/38 (63,2%)	3,98 [1,97; 18,07]	0,66 [0,26; 1,68] p=0,3834	0,84 [0,56; 1,25] p=0,3863	-10,20% [-32,90%; 12,50%] p=0,3784	0,64 [0,35; 1,19] p=0,1567
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	247/355 (69,6%)	17,35 [13,14; 21,19]	237/354 (66,9%)	15,15 [12,48; 17,94]	1,13 [0,82; 1,55] p=0,4490	1,04 [0,94; 1,15] p=0,4512	2,60% [-4,20%; 9,50%] p=0,4506	0,93 [0,78; 1,12] p=0,4486
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5596								
männlich	145/211 (68,7%)	18,63 [14,16; 23,49]	140/205 (68,3%)	16,69 [11,47; 21,78]	1,02 [0,67; 1,54] p=0,9253	1,01 [0,88; 1,15] p=0,9252	0,40% [-8,50%; 9,40%] p=0,9252	0,90 [0,71; 1,13] p=0,3618

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
weiblich	102/144 (70,8%)	13,18 [9,23; 18,73]	97/149 (65,1%)	14,85 [11,63; 17,31]	1,30 [0,80; 2,13] p=0,2941	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2936	5,70% [-4,90%; 16,40%] p=0,2920	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9153
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6701								
<65 Jahre	181/261 (69,3%)	18,20 [13,44; 23,39]	175/267 (65,5%)	16,39 [12,48; 20,27]	1,19 [0,83; 1,71] p=0,3513	1,06 [0,94; 1,19] p=0,3510	3,80% [-4,20%; 11,80%] p=0,3503	0,92 [0,74; 1,13] p=0,4160
≥65 Jahre	66/94 (70,2%)	13,18 [8,08; 21,19]	62/87 (71,3%)	12,95 [6,28; 17,77]	0,95 [0,50; 1,80] p=0,8769	0,98 [0,82; 1,19] p=0,8765	-1,10% [-14,30%; 12,20%] p=0,8765	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9708
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4041								
<50 Jahre	41/54 (75,9%)	12,48 [7,49; 21,68]	35/54 (64,8%)	15,90 [10,15; 23,72]	1,71 [0,74; 3,96] p=0,2082	1,17 [0,92; 1,50] p=0,2099	11,10% [-6,00%; 28,20%] p=0,2027	1,19 [0,76; 1,88] p=0,4436
50 bis <65 Jahre	140/207 (67,6%)	19,22 [14,23; 24,15]	140/213 (65,7%)	16,39 [12,06; 20,27]	1,09 [0,73; 1,64] p=0,6792	1,03 [0,90; 1,18] p=0,6788	1,90% [-7,10%; 10,90%] p=0,6787	0,85 [0,67; 1,07] p=0,1741
≥65 Jahre	66/94 (70,2%)	13,18 [8,08; 21,19]	62/87 (71,3%)	12,95 [6,28; 17,77]	0,95 [0,50; 1,80] p=0,8769	0,98 [0,82; 1,19] p=0,8765	-1,10% [-14,30%; 12,20%] p=0,8765	0,99 [0,70; 1,41] p=0,9708
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1100								
weiß	231/330 (70,0%)	17,35 [12,95; 21,19]	214/323 (66,3%)	16,39 [13,40; 19,42]	1,19 [0,85; 1,65] p=0,3047	1,06 [0,95; 1,17] p=0,3050	3,70% [-3,40%; 10,90%] p=0,3041	0,98 [0,81; 1,18] p=0,8059

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	16/25 (64,0%)	18,73 [2,46; 42,68]	23/31 (74,2%)	10,88 [4,70; 14,98]	0,62 [0,20; 1,95] p=0,4137	0,86 [0,60; 1,24] p=0,4209	-10,20% [-34,50%; 14,10%] p=0,4113	0,57 [0,30; 1,11] p=0,0999
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5506								
Stadium I	132/186 (71,0%)	17,35 [11,60; 22,21]	132/178 (74,2%)	15,01 [11,63; 18,00]	0,85 [0,54; 1,35] p=0,4962	0,96 [0,84; 1,09] p=0,4953	-3,20% [-12,30%; 6,00%] p=0,4949	0,91 [0,71; 1,15] p=0,4201
Stadium II	79/114 (69,3%)	17,94 [12,95; 26,45]	76/125 (60,8%)	14,98 [9,10; 19,81]	1,46 [0,85; 2,49] p=0,1702	1,14 [0,95; 1,37] p=0,1689	8,50% [-3,50%; 20,50%] p=0,1665	0,90 [0,66; 1,24] p=0,5274
Stadium III	36/55 (65,5%)	16,59 [7,92; 26,12]	28/50 (56,0%)	21,13 [11,14; 43,40]	1,49 [0,68; 3,27] p=0,3236	1,17 [0,86; 1,60] p=0,3268	9,50% [-9,20%; 28,10%] p=0,3200	1,21 [0,74; 1,99] p=0,4498
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9297								
IgG	134/204 (65,7%)	18,73 [13,40; 24,05]	123/185 (66,5%)	15,24 [11,14; 18,82]	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8680	0,99 [0,86; 1,14] p=0,8677	-0,80% [-10,20%; 8,60%] p=0,8677	0,89 [0,70; 1,14] p=0,3630
Nicht-IgG	55/78 (70,5%)	13,44 [9,49; 23,13]	62/96 (64,6%)	16,39 [11,20; 20,17]	1,31 [0,69; 2,49] p=0,4086	1,09 [0,89; 1,34] p=0,4039	5,90% [-8,00%; 19,90%] p=0,4040	0,91 [0,64; 1,31] p=0,6270
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9803								
Hochrisiko	50/76 (65,8%)	14,52 [11,53; 21,45]	53/78 (67,9%)	17,71 [11,20; 23,72]	0,91 [0,46; 1,77] p=0,7766	0,97 [0,78; 1,21] p=0,7761	-2,20% [-17,00%; 12,70%] p=0,7759	0,93 [0,63; 1,37] p=0,7030

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
Standardrisiko	186/264 (70,5%)	18,00 [13,18; 23,03]	178/266 (66,9%)	15,08 [12,32; 18,00]	1,18 [0,82; 1,70] p=0,3805	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3803	3,50% [-4,40%; 11,40%] p=0,3796	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6138
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	9,64 [2,23; 45,14]	6/10 (60,0%)	6,67 [2,04; NA]	1,83 [0,33; 10,10] p=0,4927	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5057	13,30% [-24,40%; 51,10%] p=0,4884	1,02 [0,37; 2,79] p=0,9699
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0802								
ECOG-PS 0	151/221 (68,3%)	21,19 [14,32; 23,89]	157/230 (68,3%)	15,08 [11,24; 18,82]	1,00 [0,68; 1,49] p=0,9882	1,00 [0,88; 1,14] p=0,9882	0,10% [-8,50%; 8,70%] p=0,9882	0,83 [0,67; 1,04] p=0,1137
ECOG-PS ≥1	96/134 (71,6%)	11,76 [8,05; 17,97]	80/124 (64,5%)	16,39 [12,06; 20,01]	1,39 [0,82; 2,35] p=0,2203	1,11 [0,94; 1,31] p=0,2229	7,10% [-4,20%; 18,50%] p=0,2191	1,16 [0,86; 1,56] p=0,3316
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8608								
≤65 kg	58/82 (70,7%)	15,01 [11,53; 25,40]	74/114 (64,9%)	14,26 [10,28; 17,31]	1,31 [0,71; 2,41] p=0,3926	1,09 [0,90; 1,32] p=0,3855	5,80% [-7,40%; 19,00%] p=0,3868	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5061
>65 bis 85 kg	115/175 (65,7%)	20,53 [13,18; 23,89]	101/149 (67,8%)	18,33 [15,01; 23,72]	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6940	0,97 [0,83; 1,13] p=0,6928	-2,10% [-12,40%; 8,20%] p=0,6931	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6706
>85 kg	74/97 (76,3%)	13,44 [9,63; 21,68]	62/91 (68,1%)	11,47 [7,49; 16,72]	1,50 [0,79; 2,86] p=0,2127	1,12 [0,94; 1,34] p=0,2157	8,20% [-4,60%; 20,90%] p=0,2109	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9704
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7400								

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
<60 ml/min	24/32 (75,0%)	15,24 [9,27; 24,48]	16/30 (53,3%)	19,81 [9,00; 28,02]	2,63 [0,90; 7,69] p=0,0772	1,41 [0,95; 2,08] p=0,0866	21,70% [-1,70%; 45,00%] p=0,0686	1,17 [0,62; 2,21] p=0,6276
60 bis <90 ml/min	103/147 (70,1%)	18,00 [12,09; 24,44]	93/140 (66,4%)	16,39 [11,14; 20,01]	1,18 [0,72; 1,95] p=0,5085	1,05 [0,90; 1,24] p=0,5087	3,60% [-7,10%; 14,40%] p=0,5078	0,91 [0,68; 1,20] p=0,4835
≥90 ml/min	120/175 (68,6%)	16,59 [11,56; 22,21]	128/184 (69,6%)	15,01 [11,96; 17,31]	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8388	0,99 [0,86; 1,13] p=0,8387	-1,00% [-10,60%; 8,60%] p=0,8387	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5386
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2925								
normal	217/311 (69,8%)	16,36 [12,62; 20,66]	200/305 (65,6%)	15,08 [12,26; 18,00]	1,21 [0,86; 1,70] p=0,2653	1,06 [0,95; 1,19] p=0,2658	4,20% [-3,20%; 11,60%] p=0,2646	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7921
beeinträchtigt	30/44 (68,2%)	21,45 [7,49; 39,29]	37/48 (77,1%)	16,69 [8,67; 23,33]	0,64 [0,25; 1,61] p=0,3403	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3438	-8,90% [-27,10%; 9,30%] p=0,3374	0,69 [0,42; 1,12] p=0,1314
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0268								
Europa	225/321 (70,1%)	16,26 [12,62; 20,66]	208/316 (65,8%)	16,69 [13,40; 18,96]	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2484	1,06 [0,96; 1,19] p=0,2489	4,30% [-3,00%; 11,50%] p=0,2477	1,00 [0,83; 1,21] p=1,0000
Australien	22/34 (64,7%)	23,66 [9,46; 39,82]	29/38 (76,3%)	9,76 [3,94; 15,51]	0,57 [0,20; 1,59] p=0,2826	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2889	-11,60% [-32,60%; 9,40%] p=0,2784	0,55 [0,31; 0,98] p=0,0415

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

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 PunkteTabelle 4-12 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	166/355 (46,8%)	34,33 [21,65; NA]	144/354 (40,7%)	44,75 [27,66; NA]	1,28 [0,95; 1,73] p=0,1044	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1057	6,00% [-1,20%; 13,30%] p=0,1040	1,08 [0,86; 1,35] p=0,4948
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1529								
männlich	104/211 (49,3%)	28,29 [16,66; NA]	79/205 (38,5%)	NA [31,57; NA]	1,55 [1,05; 2,29] p=0,0274	1,28 [1,03; 1,59] p=0,0287	10,80% [1,30%; 20,20%] p=0,0262	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1582
weiblich	62/144 (43,1%)	NA [21,91; NA]	65/149 (43,6%)	29,21 [18,20; NA]	0,98 [0,61; 1,55] p=0,9219	0,99 [0,76; 1,28] p=0,9218	-0,60% [-11,90%; 10,80%] p=0,9218	0,88 [0,62; 1,25] p=0,4730
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7248								
<65 Jahre	118/261 (45,2%)	44,32 [26,97; NA]	107/267 (40,1%)	NA [28,68; NA]	1,23 [0,87; 1,74] p=0,2333	1,13 [0,93; 1,38] p=0,2335	5,10% [-3,30%; 13,60%] p=0,2323	1,05 [0,81; 1,36] p=0,7112
≥ 65 Jahre	48/94 (51,1%)	18,46 [11,50; NA]	37/87 (42,5%)	29,73 [13,27; NA]	1,41 [0,78; 2,54] p=0,2516	1,20 [0,88; 1,64] p=0,2542	8,50% [-6,00%; 23,00%] p=0,2484	1,14 [0,74; 1,76] p=0,5405
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7421								

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
<50 Jahre	20/54 (37,0%)	NA [37,19; NA]	20/54 (37,0%)	NA [17,48; NA]	1,00 [0,46; 2,18] p=1,0000	1,00 [0,61; 1,64] p=1,0000	0,00% [-18,20%; 18,20%] p=1,0000	0,85 [0,46; 1,58] p=0,6072
50 bis <65 Jahre	98/207 (47,3%)	32,00 [17,87; NA]	87/213 (40,8%)	43,53 [24,15; NA]	1,30 [0,89; 1,92] p=0,1804	1,16 [0,93; 1,44] p=0,1809	6,50% [-3,00%; 16,00%] p=0,1791	1,10 [0,83; 1,47] p=0,5017
≥65 Jahre	48/94 (51,1%)	18,46 [11,50; NA]	37/87 (42,5%)	29,73 [13,27; NA]	1,41 [0,78; 2,54] p=0,2516	1,20 [0,88; 1,64] p=0,2542	8,50% [-6,00%; 23,00%] p=0,2484	1,14 [0,74; 1,76] p=0,5405
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0294								
weiß	152/330 (46,1%)	34,43 [22,93; NA]	136/323 (42,1%)	40,74 [24,15; NA]	1,17 [0,86; 1,60] p=0,3092	1,09 [0,92; 1,30] p=0,3095	4,00% [-3,70%; 11,60%] p=0,3083	1,00 [0,80; 1,26] p=0,9895
andere	14/25 (56,0%)	14,19 [4,01; NA]	8/31 (25,8%)	NA [25,59; NA]	3,66 [1,19; 11,30] p=0,0227	2,17 [1,09; 4,33] p=0,0279	30,20% [5,40%; 55,00%] p=0,0171	2,56 [1,07; 6,13] p=0,0341
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1099								
Stadium I	92/186 (49,5%)	29,96 [16,95; NA]	84/178 (47,2%)	29,73 [18,07; NA]	1,09 [0,73; 1,65] p=0,6651	1,05 [0,85; 1,30] p=0,6649	2,30% [-8,00%; 12,50%] p=0,6646	1,04 [0,77; 1,40] p=0,8069
Stadium II	46/114 (40,4%)	NA [18,92; NA]	47/125 (37,6%)	NA [19,52; NA]	1,12 [0,67; 1,89] p=0,6637	1,07 [0,78; 1,47] p=0,6629	2,80% [-9,60%; 15,10%] p=0,6631	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6717
Stadium III	28/55 (50,9%)	21,65 [10,22; NA]	12/50 (24,0%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,42; 7,58] p=0,0048	2,12 [1,22; 3,70] p=0,0082	26,90% [9,20%;]	2,07 [1,05; 4,08] p=0,0348

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
							44,60%] p=0,0029	
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5477								
IgG	96/204 (47,1%)	34,43 [18,46; NA]	87/185 (47,0%)	27,66 [13,31; NA]	1,00 [0,67; 1,49] p=0,9950	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9950	0,00% [-9,90%; 10,00%] p=0,9950	0,92 [0,69; 1,23] p=0,5674
Nicht-IgG	40/78 (51,3%)	21,62 [13,18; NA]	39/96 (40,6%)	40,74 [15,05; NA]	1,54 [0,84; 2,81] p=0,1615	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1593	10,70% [-4,20%; 25,50%] p=0,1586	1,08 [0,70; 1,69] p=0,7224
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4657								
Hochrisiko	36/76 (47,4%)	32,13 [10,22; NA]	33/78 (42,3%)	28,68 [13,27; NA]	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5291	1,12 [0,79; 1,59] p=0,5283	5,10% [-10,60%; 20,80%] p=0,5273	1,10 [0,69; 1,76] p=0,6954
Standardrisiko	121/264 (45,8%)	39,36 [22,21; NA]	105/266 (39,5%)	NA [31,57; NA]	1,30 [0,92; 1,83] p=0,1392	1,16 [0,95; 1,42] p=0,1399	6,40% [-2,00%; 14,80%] p=0,1380	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5561
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	12,78 [1,91; NA]	6/10 (60,0%)	4,37 [1,91; NA]	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	1,00 [0,52; 1,92] p=1,0000	0,00% [-39,20%; 39,20%] p=1,0000	0,64 [0,21; 1,93] p=0,4243
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2843								
ECOG-PS 0	105/221 (47,5%)	32,13 [18,46; NA]	102/230 (44,3%)	38,18 [18,20; NA]	1,14 [0,78; 1,65] p=0,5008	1,07 [0,88; 1,31] p=0,5004	3,20% [-6,00%; 12,40%] p=0,5002	0,99 [0,76; 1,30] p=0,9593
ECOG-PS ≥1	61/134 (45,5%)	39,36 [19,61; NA]	42/124 (33,9%)	NA [37,06; NA]	1,63 [0,99; 2,70] p=0,0567	1,34 [0,99; 1,83] p=0,0598	11,70% [-0,20%;]	1,29 [0,87; 1,91] p=0,2075

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=0,0540	
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2307								
≤65 kg	30/82 (36,6%)	NA [37,19; NA]	44/114 (38,6%)	NA [23,98; NA]	0,92 [0,51; 1,65] p=0,7751	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7751	-2,00% [-15,70%; 11,70%] p=0,7741	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2939
>65 bis 85 kg	79/175 (45,1%)	33,94 [19,38; NA]	61/149 (40,9%)	40,44 [19,81; NA]	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4472	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4485	4,20% [-6,60%; 15,00%] p=0,4457	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7230
>85 kg	57/97 (58,8%)	15,67 [9,96; 34,37]	39/91 (42,9%)	43,53 [10,71; NA]	1,90 [1,06; 3,39] p=0,0297	1,37 [1,03; 1,83] p=0,0329	15,90% [1,80%; 30,00%] p=0,0272	1,33 [0,88; 2,00] p=0,1741
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7232								
<60 ml/min	15/32 (46,9%)	34,33 [4,43; NA]	9/30 (30,0%)	NA [3,71; NA]	2,06 [0,72; 5,85] p=0,1763	1,56 [0,81; 3,02] p=0,1847	16,90% [-7,00%; 40,70%] p=0,1651	1,20 [0,53; 2,75] p=0,6631
60 bis <90 ml/min	68/147 (46,3%)	34,37 [20,50; NA]	60/140 (42,9%)	40,74 [17,35; NA]	1,15 [0,72; 1,83] p=0,5630	1,08 [0,83; 1,40] p=0,5629	3,40% [-8,10%; 14,90%] p=0,5620	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8085
≥90 ml/min	83/175 (47,4%)	29,96 [17,74; NA]	75/184 (40,8%)	NA [25,10; NA]	1,31 [0,86; 1,99] p=0,2040	1,16 [0,92; 1,47] p=0,2041	6,70% [-3,60%; 16,90%] p=0,2025	1,17 [0,85; 1,59] p=0,3351
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1794								
normal	145/311 (46,6%)	33,94 [21,65; NA]	129/305 (42,3%)	39,85 [21,85; NA]	1,19 [0,87; 1,64] p=0,2801	1,10 [0,92; 1,32] p=0,2806	4,30% [-3,50%;	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9202

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
							12,20%] p=0,2792	
beeinträchtigt	21/44 (47,7%)	39,36 [10,22; NA]	15/48 (31,3%)	NA [43,53; NA]	2,01 [0,86; 4,70] p=0,1077	1,53 [0,91; 2,57] p=0,1113	16,50% [-3,30%; 36,20%] p=0,1019	1,62 [0,83; 3,14] p=0,1562
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4138								
Europa	153/321 (47,7%)	32,13 [20,04; NA]	128/316 (40,5%)	44,75 [28,68; NA]	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0691	1,18 [0,99; 1,40] p=0,0701	7,20% [-0,50%; 14,80%] p=0,0681	1,11 [0,88; 1,40] p=0,3857
Australien	13/34 (38,2%)	NA [10,02; NA]	16/38 (42,1%)	25,59 [11,60; NA]	0,85 [0,33; 2,19] p=0,7399	0,91 [0,52; 1,60] p=0,7389	-3,90% [-26,50%; 18,80%] p=0,7378	0,80 [0,38; 1,67] p=0,5534
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	221/355 (62,3%)	7,06 [4,60; 8,57]	214/354 (60,5%)	5,72 [4,07; 8,15]	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6236	1,03 [0,92; 1,16] p=0,6230	1,80% [-5,30%; 8,90%] p=0,6229	0,97 [0,80; 1,17] p=0,7381
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9511								
männlich	128/211 (60,7%)	6,96 [4,17; 8,90]	124/205 (60,5%)	5,72 [4,01; 9,13]	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9708	1,00 [0,86; 1,17] p=0,9708	0,20% [-9,20%; 9,60%] p=0,9708	0,97 [0,76; 1,24] p=0,7974
weiblich	93/144 (64,6%)	7,72 [4,37; 9,46]	90/149 (60,4%)	5,19 [3,88; 9,33]	1,20 [0,74; 1,92] p=0,4608	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4601	4,20% [-6,90%; 15,30%] p=0,4594	0,98 [0,73; 1,30] p=0,8737
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5539								

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 Jahre	165/261 (63,2%)	7,42 [5,03; 9,23]	163/267 (61,0%)	4,86 [4,07; 9,00]	1,10 [0,77; 1,56] p=0,6077	1,04 [0,91; 1,18] p=0,6073	2,20% [-6,10%; 10,40%] p=0,6072	0,94 [0,76; 1,17] p=0,5702
≥65 Jahre	56/94 (59,6%)	4,63 [3,55; 8,77]	51/87 (58,6%)	5,75 [3,71; 9,53]	1,04 [0,57; 1,88] p=0,8965	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8963	1,00% [-13,40%; 15,30%] p=0,8963	1,07 [0,73; 1,56] p=0,7423
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6792								
<50 Jahre	37/54 (68,5%)	9,13 [3,98; 33,71]	32/54 (59,3%)	8,90 [3,88; 40,08]	1,50 [0,68; 3,30] p=0,3188	1,16 [0,87; 1,54] p=0,3192	9,30% [-8,80%; 27,30%] p=0,3142	1,06 [0,66; 1,71] p=0,7975
50 bis <65 Jahre	128/207 (61,8%)	6,96 [4,57; 8,90]	131/213 (61,5%)	4,43 [3,91; 8,12]	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9441	1,00 [0,86; 1,17] p=0,9440	0,30% [-9,00%; 9,60%] p=0,9440	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4290
≥65 Jahre	56/94 (59,6%)	4,63 [3,55; 8,77]	51/87 (58,6%)	5,75 [3,71; 9,53]	1,04 [0,57; 1,88] p=0,8965	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8963	1,00% [-13,40%; 15,30%] p=0,8963	1,07 [0,73; 1,56] p=0,7423
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4925								
weiß	204/330 (61,8%)	7,42 [5,03; 8,77]	194/323 (60,1%)	6,47 [4,14; 8,51]	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6458	1,03 [0,91; 1,16] p=0,6457	1,80% [-5,70%; 9,20%] p=0,6455	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6859
andere	17/25 (68,0%)	2,10 [1,94; 8,90]	20/31 (64,5%)	4,01 [2,20; 9,53]	1,17 [0,38; 3,57] p=0,7862	1,05 [0,72; 1,53] p=0,7833	3,50% [-21,40%; 28,30%] p=0,7836	1,30 [0,68; 2,48] p=0,4326
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8655								

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 I	129/186 (69,4%)	4,70 [3,98; 7,85]	121/178 (68,0%)	4,01 [3,71; 5,72]	1,07 [0,69; 1,66] p=0,7773	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7771	1,40% [-8,20%; 10,90%] p=0,7770	0,98 [0,76; 1,25] p=0,8477
Stadium II	63/114 (55,3%)	12,29 [5,78; 40,41]	64/125 (51,2%)	9,33 [4,40; 26,09]	1,18 [0,71; 1,96] p=0,5304	1,08 [0,85; 1,37] p=0,5291	4,10% [-8,60%; 16,70%] p=0,5291	1,01 [0,71; 1,43] p=0,9595
Stadium III	29/55 (52,7%)	12,91 [3,94; NA]	28/50 (56,0%)	8,12 [4,04; 44,19]	0,88 [0,41; 1,89] p=0,7379	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7364	-3,30% [-22,30%; 15,80%] p=0,7365	0,85 [0,50; 1,43] p=0,5311
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9358								
IgG	127/204 (62,3%)	5,78 [4,04; 7,98]	123/185 (66,5%)	4,17 [3,81; 7,56]	0,83 [0,55; 1,26] p=0,3850	0,94 [0,81; 1,09] p=0,3836	-4,20% [-13,70%; 5,30%] p=0,3833	0,90 [0,70; 1,15] p=0,3820
Nicht-IgG	50/78 (64,1%)	8,90 [4,37; 26,15]	54/96 (56,3%)	7,26 [2,56; 12,19]	1,39 [0,75; 2,57] p=0,2949	1,14 [0,89; 1,45] p=0,2904	7,90% [-6,70%; 22,40%] p=0,2903	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6477
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6023								
Hochrisiko	44/76 (57,9%)	5,78 [2,33; 22,87]	47/78 (60,3%)	4,86 [3,29; 9,76]	0,91 [0,48; 1,73] p=0,7664	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7659	-2,40% [-17,90%; 13,20%] p=0,7656	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4873
Standardrisiko	166/264 (62,9%)	7,72 [4,63; 8,87]	159/266 (59,8%)	6,87 [4,14; 9,53]	1,14 [0,80; 1,62] p=0,4635	1,05 [0,92; 1,20] p=0,4633	3,10% [-5,20%; 11,40%] p=0,4629	1,01 [0,81; 1,25] p=0,9349
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	3,04 [1,91; 31,70]	8/10 (80,0%)	2,00 [1,91; 12,65]	0,69 [0,10; 4,72] p=0,7079	0,92 [0,59; 1,42] p=0,6950	-6,70% [-40,10%; 26,70%] p=0,6950	0,68 [0,27; 1,71] p=0,4086

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
							26,70%] p=0,6956	
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9576								
ECOG-PS 0	141/221 (63,8%)	6,11 [4,04; 8,67]	142/230 (61,7%)	4,40 [3,84; 7,95]	1,09 [0,74; 1,60] p=0,6511	1,03 [0,90; 1,19] p=0,6506	2,10% [-6,90%; 11,00%] p=0,6506	0,98 [0,78; 1,24] p=0,8518
ECOG-PS ≥1	80/134 (59,7%)	8,05 [4,63; 10,88]	72/124 (58,1%)	9,33 [4,04; 16,13]	1,07 [0,65; 1,76] p=0,7899	1,03 [0,84; 1,26] p=0,7896	1,60% [-10,40%; 13,70%] p=0,7895	0,96 [0,70; 1,33] p=0,8233
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8320								
≤65 kg	50/82 (61,0%)	8,18 [4,37; 32,99]	62/114 (54,4%)	9,13 [4,07; 22,41]	1,31 [0,74; 2,33] p=0,3590	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3530	6,60% [-7,40%; 20,60%] p=0,3551	1,01 [0,69; 1,46] p=0,9716
>65 bis 85 kg	103/175 (58,9%)	7,62 [5,55; 9,46]	86/149 (57,7%)	6,47 [4,17; 16,13]	1,05 [0,67; 1,63] p=0,8361	1,02 [0,85; 1,23] p=0,8360	1,10% [-9,60%; 11,90%] p=0,8358	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9056
>85 kg	68/97 (70,1%)	4,17 [2,46; 8,08]	66/91 (72,5%)	3,81 [2,20; 4,40]	0,89 [0,47; 1,67] p=0,7142	0,97 [0,81; 1,16] p=0,7132	-2,40% [-15,40%; 10,50%] p=0,7132	0,88 [0,63; 1,24] p=0,4676
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6597								
<60 ml/min	19/32 (59,4%)	4,11 [1,97; NA]	13/30 (43,3%)	8,18 [4,04; NA]	1,91 [0,70; 5,25] p=0,2102	1,37 [0,83; 2,26] p=0,2166	16,00% [-8,50%; 40,60%] p=0,2008	1,35 [0,67; 2,73] p=0,4073
60 bis <90 ml/min	87/147 (59,2%)	8,35 [4,11; 14,23]	81/140 (57,9%)	4,86 [3,84; 13,63]	1,06 [0,66; 1,69] p=0,8199	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8197	1,30% [-10,10%; 10,50%] p=0,8197	0,97 [0,72; 1,32] p=0,8614

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
							12,70% p=0,8196	
≥90 ml/min	115/175 (65,7%)	6,44 [4,30; 8,51]	120/184 (65,2%)	4,63 [3,88; 8,51]	1,02 [0,66; 1,58] p=0,9213	1,01 [0,87; 1,17] p=0,9211	0,50% [-9,30%; 10,30%] p=0,9212	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6365
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7529								
normal	194/311 (62,4%)	7,00 [4,60; 8,77]	182/305 (59,7%)	4,86 [4,04; 8,35]	1,12 [0,81; 1,55] p=0,4912	1,04 [0,92; 1,19] p=0,4912	2,70% [-5,00%; 10,40%] p=0,4908	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8732
beeinträchtigt	27/44 (61,4%)	7,72 [2,30; 12,48]	32/48 (66,7%)	6,92 [3,71; 9,33]	0,79 [0,34; 1,86] p=0,5983	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5981	-5,30% [-24,90%; 14,30%] p=0,5962	0,90 [0,54; 1,50] p=0,6821
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5224								
Europa	198/321 (61,7%)	7,62 [4,63; 8,90]	184/316 (58,2%)	7,42 [4,17; 9,33]	1,16 [0,84; 1,59] p=0,3740	1,06 [0,93; 1,20] p=0,3742	3,50% [-4,20%; 11,10%] p=0,3734	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9953
Australien	23/34 (67,6%)	4,17 [1,91; 9,23]	30/38 (78,9%)	4,01 [2,00; 4,86]	0,56 [0,19; 1,61] p=0,2808	0,86 [0,65; 1,14] p=0,2874	-11,30% [-31,70%; 9,10%] p=0,2771	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4751

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID \geq 10 Punkte**

Tabelle 4-13 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID \geq 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	186/355 (52,4%)	20,99 [11,83; 35,68]	189/354 (53,4%)	15,64 [10,94; 22,44]	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7830	0,98 [0,86; 1,12] p=0,7832	-1,00% [-8,20%; 6,20%] p=0,7832	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4673
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9341								
männlich	111/211 (52,6%)	23,75 [11,53; 38,83]	111/205 (54,1%)	15,47 [9,76; 26,51]	0,94 [0,64; 1,38] p=0,7533	0,97 [0,81; 1,16] p=0,7529	-1,50% [-11,10%; 8,00%] p=0,7529	0,91 [0,70; 1,19] p=0,4972
weiblich	75/144 (52,1%)	15,80 [8,18; NA]	78/149 (52,3%)	15,84 [9,96; 30,19]	0,99 [0,63; 1,56] p=0,9638	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9637	-0,30% [-11,70%; 11,20%] p=0,9637	0,94 [0,68; 1,29] p=0,6865
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1568								
<65 Jahre	142/261 (54,4%)	19,88 [10,02; 36,07]	135/267 (50,6%)	19,02 [12,12; 32,95]	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3769	1,08 [0,92; 1,27] p=0,3767	3,80% [-4,70%; 12,40%] p=0,3761	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9672
\geq 65 Jahre	44/94 (46,8%)	23,89 [8,31; NA]	54/87 (62,1%)	9,96 [4,34; 17,71]	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0401	0,75 [0,57; 0,99] p=0,0412	-15,30% [-29,60%; -	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1099

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
							0,90%] p=0,0370	
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2398								
<50 Jahre	32/54 (59,3%)	23,13 [5,78; 44,75]	26/54 (48,1%)	39,56 [10,94; NA]	1,57 [0,73; 3,35] p=0,2491	1,23 [0,86; 1,75] p=0,2507	11,10% [-7,60%; 29,80%] p=0,2440	1,23 [0,73; 2,07] p=0,4376
50 bis <65 Jahre	110/207 (53,1%)	19,12 [9,27; 38,44]	109/213 (51,2%)	15,67 [10,05; 31,57]	1,08 [0,74; 1,59] p=0,6871	1,04 [0,86; 1,25] p=0,6867	2,00% [-7,60%; 11,50%] p=0,6866	0,95 [0,73; 1,24] p=0,7089
≥65 Jahre	44/94 (46,8%)	23,89 [8,31; NA]	54/87 (62,1%)	9,96 [4,34; 17,71]	0,54 [0,30; 0,97] p=0,0401	0,75 [0,57; 0,99] p=0,0412	-15,30% [-29,60%; - 0,90%] p=0,0370	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1099
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0083								
weiß	170/330 (51,5%)	22,93 [13,24; 38,44]	177/323 (54,8%)	13,67 [9,96; 22,11]	0,88 [0,64; 1,19] p=0,4009	0,94 [0,81; 1,09] p=0,4007	-3,30% [-10,90%; 4,40%] p=0,4002	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1408
andere	16/25 (64,0%)	5,90 [1,97; 38,83]	12/31 (38,7%)	NA [10,94; NA]	2,81 [0,95; 8,38] p=0,0622	1,65 [0,97; 2,81] p=0,0638	25,30% [-0,20%; 50,70%] p=0,0515	2,49 [1,17; 5,30] p=0,0180
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8713								
Stadium I	111/186 (59,7%)	12,95 [6,74; 23,89]	115/178 (64,6%)	10,05 [6,50; 13,67]	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3332	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3326	-4,90% [-14,90%; 5,00%] p=0,3317	0,88 [0,67; 1,14] p=0,3194
Stadium II	54/114 (47,4%)	28,75 [9,56; NA]	54/125 (43,2%)	37,29 [11,73; NA]	1,18 [0,71; 1,97] p=0,5187	1,10 [0,83; 1,45] p=0,5176	4,20% [-8,50%;	0,99 [0,68; 1,45] p=0,9718

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
							16,80%] p=0,5176	
Stadium III	21/55 (38,2%)	NA [13,24; NA]	20/50 (40,0%)	45,08 [15,67; NA]	0,93 [0,42; 2,03] p=0,8495	0,95 [0,59; 1,54] p=0,8487	-1,80%] [-20,50%; 16,90%] p=0,8488	0,92 [0,50; 1,70] p=0,7923
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1085								
IgG	116/204 (56,9%)	14,16 [7,00; 24,15]	101/185 (54,6%)	13,37 [10,02; 22,44]	1,10 [0,73; 1,64] p=0,6532	1,04 [0,87; 1,24] p=0,6533	2,30%] [-7,60%; 12,20%] p=0,6528	1,02 [0,79; 1,34] p=0,8557
Nicht-IgG	37/78 (47,4%)	28,75 [13,24; NA]	55/96 (57,3%)	15,08 [7,26; 22,11]	0,67 [0,37; 1,23] p=0,1965	0,83 [0,62; 1,11] p=0,2028	-9,90%] [-24,70%; 5,00%] p=0,1935	0,67 [0,44; 1,01] p=0,0574
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3081								
Hochrisiko	31/76 (40,8%)	NA [14,98; NA]	41/78 (52,6%)	15,84 [9,96; 29,21]	0,62 [0,33; 1,18] p=0,1445	0,78 [0,55; 1,09] p=0,1476	-11,80%] [-27,40%; 3,90%] p=0,1403	0,66 [0,42; 1,06] p=0,0850
Standardrisiko	143/264 (54,2%)	22,21 [10,02; 35,68]	141/266 (53,0%)	15,93 [10,61; 32,95]	1,05 [0,74; 1,47] p=0,7892	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7891	1,20%] [-7,30%; 9,70%] p=0,7890	0,98 [0,78; 1,24] p=0,8574
Unbestimmt	12/15 (80,0%)	2,97 [1,97; 9,27]	7/10 (70,0%)	4,34 [1,94; NA]	1,71 [0,27; 10,92] p=0,5741	1,14 [0,71; 1,84] p=0,5842	10,00%] [-24,90%; 44,90%] p=0,5741	1,22 [0,47; 3,17] p=0,6885
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4298								
ECOG-PS 0	136/221 (61,5%)	10,22 [5,78; 17,61]	136/230 (59,1%)	12,12 [7,42; 19,02]	1,11 [0,76; 1,61] p=0,6017	1,04 [0,90; 1,21] p=0,6012	2,40%] [-6,60%;	0,98 [0,77; 1,24] p=0,8737

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
							11,40%] p=0,6011	
ECOG-PS ≥1	50/134 (37,3%)	NA [36,66; NA]	53/124 (42,7%)	41,59 [13,67; NA]	0,80 [0,48; 1,31] p=0,3746	0,87 [0,65; 1,18] p=0,3740	-5,40%] [-17,40%; 6,50%] p=0,3734	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3244
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9822								
≤65 kg	41/82 (50,0%)	28,75 [14,98; NA]	54/114 (47,4%)	29,34 [10,05; NA]	1,11 [0,63; 1,96] p=0,7168	1,06 [0,79; 1,41] p=0,7151	2,60%] [-11,60%; 16,80%] p=0,7161	0,91 [0,61; 1,37] p=0,6514
>65 bis 85 kg	89/175 (50,9%)	23,75 [10,22; 38,83]	77/149 (51,7%)	15,93 [9,27; 30,19]	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8831	0,98 [0,80; 1,22] p=0,8828	-0,80%] [-11,70%; 10,10%] p=0,8829	0,93 [0,68; 1,25] p=0,6167
>85 kg	56/97 (57,7%)	8,38 [4,17; 36,07]	58/91 (63,7%)	10,61 [4,34; 19,02]	0,78 [0,43; 1,40] p=0,4010	0,91 [0,72; 1,14] p=0,3996	-6,00%] [-19,90%; 7,90%] p=0,3984	0,89 [0,62; 1,29] p=0,5450
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8793								
<60 ml/min	13/32 (40,6%)	NA [3,94; NA]	11/30 (36,7%)	NA [4,53; NA]	1,18 [0,42; 3,29] p=0,7511	1,11 [0,59; 2,08] p=0,7497	4,00%] [-20,30%; 28,20%] p=0,7488	0,98 [0,44; 2,20] p=0,9659
60 bis <90 ml/min	79/147 (53,7%)	20,99 [12,48; 42,19]	71/140 (50,7%)	22,01 [8,90; 41,59]	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6084	1,06 [0,85; 1,32] p=0,6083	3,00%] [-8,50%; 14,60%] p=0,6077	0,98 [0,71; 1,36] p=0,9232
≥90 ml/min	94/175 (53,7%)	15,77 [7,33; 36,66]	107/184 (58,2%)	13,37 [9,76; 20,57]	0,83 [0,55; 1,27] p=0,3978	0,92 [0,77; 1,11] p=0,3983	-4,40%] [-14,70%; 5,80%] p=0,3968	0,89 [0,67; 1,17] p=0,3862

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
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5928								
normal	167/311 (53,7%)	19,12 [9,27; 28,52]	167/305 (54,8%)	15,67 [10,61; 22,44]	0,96 [0,70; 1,32] p=0,7926	0,98 [0,85; 1,13] p=0,7925	-1,10% [-8,90%; 6,80%] p=0,7925	0,94 [0,76; 1,17] p=0,5689
beeinträchtigt	19/44 (43,2%)	NA [12,48; NA]	22/48 (45,8%)	15,41 [4,63; NA]	0,90 [0,39; 2,05] p=0,7993	0,94 [0,60; 1,49] p=0,7986	-2,70% [-23,00%; 17,70%] p=0,7981	0,80 [0,43; 1,47] p=0,4676
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7740								
Europa	169/321 (52,6%)	21,16 [12,48; 35,68]	167/316 (52,8%)	15,93 [11,73; 29,34]	0,99 [0,73; 1,35] p=0,9597	1,00 [0,86; 1,15] p=0,9597	-0,20% [-8,00%; 7,60%] p=0,9597	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5199
Australien	17/34 (50,0%)	11,53 [1,97; NA]	22/38 (57,9%)	10,61 [3,71; 31,57]	0,73 [0,29; 1,84] p=0,5051	0,86 [0,56; 1,33] p=0,5058	-7,90% [-30,90%; 15,10%] p=0,5010	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6716
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	192/355 (54,1%)	9,92 [7,16; 20,40]	191/354 (54,0%)	10,05 [6,70; 21,22]	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9779	1,00 [0,88; 1,15] p=0,9778	0,10% [-7,20%; 7,40%] p=0,9778	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6837
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4665								
männlich	114/211 (54,0%)	9,56 [4,21; 34,99]	106/205 (51,7%)	10,71 [6,50; 28,09]	1,10 [0,75; 1,61] p=0,6358	1,04 [0,87; 1,25] p=0,6356	2,30% [-7,30%; 11,90%] p=0,6353	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8419

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
weiblich	78/144 (54,2%)	9,92 [7,20; 20,04]	85/149 (57,0%)	9,46 [4,40; 22,93]	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6204	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6202	-2,90% [-14,30%; 8,50%] p=0,6197	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4160
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9222								
<65 Jahre	142/261 (54,4%)	9,92 [7,20; 20,40]	142/267 (53,2%)	10,05 [7,00; 22,67]	1,05 [0,75; 1,48] p=0,7784	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7781	1,20% [-7,30%; 9,70%] p=0,7781	0,95 [0,76; 1,21] p=0,6966
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	8,80 [3,94; 42,81]	49/87 (56,3%)	7,49 [4,01; 28,09]	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6734	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6723	-3,10% [-17,60%; 11,40%] p=0,6723	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9101
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9430								
<50 Jahre	28/54 (51,9%)	24,41 [6,57; NA]	31/54 (57,4%)	17,48 [7,00; 39,85]	0,80 [0,37; 1,71] p=0,5638	0,90 [0,64; 1,27] p=0,5628	-5,60% [-24,30%; 13,20%] p=0,5614	0,86 [0,52; 1,45] p=0,5802
50 bis <65 Jahre	114/207 (55,1%)	9,17 [5,75; 17,84]	111/213 (52,1%)	9,10 [4,60; 25,89]	1,13 [0,77; 1,65] p=0,5436	1,06 [0,88; 1,26] p=0,5432	3,00% [-6,60%; 12,50%] p=0,5429	0,97 [0,75; 1,27] p=0,8486
≥65 Jahre	50/94 (53,2%)	8,80 [3,94; 42,81]	49/87 (56,3%)	7,49 [4,01; 28,09]	0,88 [0,49; 1,58] p=0,6734	0,94 [0,72; 1,23] p=0,6723	-3,10% [-17,60%; 11,40%] p=0,6723	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9101
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0123								
weiß	175/330 (53,0%)	10,28 [7,62; 27,43]	178/323 (55,1%)	9,27 [5,58; 17,48]	0,92 [0,68; 1,25] p=0,5945	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5942	-2,10% [-9,70%; 5,60%] p=0,5941	0,90 [0,73; 1,10] p=0,2978

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	17/25 (68,0%)	2,19 [1,94; 30,19]	13/31 (41,9%)	NA [4,60; NA]	2,94 [0,98; 8,86] p=0,0540	1,62 [0,99; 2,66] p=0,0551	26,10% [0,80%; 51,30%] p=0,0428	2,20 [1,06; 4,55] p=0,0337
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9082								
Stadium I	110/186 (59,1%)	8,80 [4,67; 14,16]	109/178 (61,2%)	9,27 [6,50; 17,94]	0,92 [0,60; 1,39] p=0,6834	0,97 [0,82; 1,14] p=0,6829	-2,10% [-12,20%; 8,00%] p=0,6829	1,00 [0,77; 1,30] p=1,0000
Stadium II	55/114 (48,2%)	15,90 [5,03; NA]	58/125 (46,4%)	12,19 [4,27; NA]	1,08 [0,65; 1,79] p=0,7758	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7752	1,80% [-10,80%; 14,50%] p=0,7753	0,90 [0,63; 1,31] p=0,5929
Stadium III	27/55 (49,1%)	20,40 [4,04; NA]	23/50 (46,0%)	15,05 [2,73; NA]	1,13 [0,53; 2,44] p=0,7526	1,07 [0,71; 1,60] p=0,7519	3,10% [-16,00%; 22,20%] p=0,7513	0,97 [0,56; 1,70] p=0,9252
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9238								
IgG	113/204 (55,4%)	8,67 [6,47; 16,16]	111/185 (60,0%)	6,70 [4,14; 10,71]	0,83 [0,55; 1,24] p=0,3591	0,92 [0,78; 1,09] p=0,3578	-4,60% [-14,40%; 5,20%] p=0,3576	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3878
Nicht-IgG	41/78 (52,6%)	13,70 [4,04; NA]	48/96 (50,0%)	10,88 [3,71; NA]	1,11 [0,61; 2,02] p=0,7372	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7359	2,60% [-12,40%; 17,50%] p=0,7364	0,91 [0,60; 1,37] p=0,6382
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3321								
Hochrisiko	38/76 (50,0%)	8,80 [4,04; NA]	45/78 (57,7%)	4,63 [3,32; 12,26]	0,73 [0,39; 1,39] p=0,3399	0,87 [0,65; 1,16] p=0,3407	-7,70% [-23,40%; 8,00%] p=0,3370	0,72 [0,47; 1,11] p=0,1396

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
Standardrisiko	143/264 (54,2%)	10,02 [7,56; 30,19]	140/266 (52,6%)	13,31 [7,20; 31,97]	1,06 [0,76; 1,50] p=0,7234	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7232	1,50% [-7,00%; 10,00%] p=0,7231	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8820
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	4,37 [1,97; 31,70]	6/10 (60,0%)	6,67 [2,00; NA]	1,83 [0,33; 10,10] p=0,4927	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5057	13,30% [-24,40%; 51,10%] p=0,4884	1,30 [0,48; 3,56] p=0,6055
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6079								
ECOG-PS 0	140/221 (63,3%)	7,00 [4,14; 9,56]	139/230 (60,4%)	7,00 [4,17; 9,86]	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5247	1,05 [0,91; 1,21] p=0,5241	2,90% [-6,00%; 11,90%] p=0,5239	1,00 [0,79; 1,27] p=0,9810
ECOG-PS ≥1	52/134 (38,8%)	NA [20,40; NA]	52/124 (41,9%)	NA [12,75; NA]	0,88 [0,53; 1,45] p=0,6093	0,93 [0,69; 1,25] p=0,6085	-3,10% [-15,10%; 8,90%] p=0,6086	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5893
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5261								
≤65 kg	45/82 (54,9%)	15,77 [7,20; NA]	61/114 (53,5%)	12,12 [6,50; 32,82]	1,06 [0,60; 1,87] p=0,8499	1,03 [0,79; 1,33] p=0,8491	1,40% [-12,80%; 15,50%] p=0,8494	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6325
>65 bis 85 kg	89/175 (50,9%)	12,16 [7,16; 44,02]	81/149 (54,4%)	9,86 [4,63; 25,50]	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5295	0,94 [0,76; 1,15] p=0,5280	-3,50% [-14,40%; 7,40%] p=0,5285	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4036
>85 kg	58/97 (59,8%)	4,04 [2,14; 12,58]	49/91 (53,8%)	9,10 [3,81; 48,53]	1,27 [0,71; 2,27] p=0,4118	1,11 [0,86; 1,43] p=0,4126	5,90% [-8,20%; 20,10%] p=0,4099	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4347
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9832								

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
<60 ml/min	18/32 (56,3%)	7,62 [3,88; NA]	15/30 (50,0%)	4,04 [2,33; NA]	1,29 [0,47; 3,50] p=0,6249	1,13 [0,70; 1,80] p=0,6237	6,30% [-18,60%; 31,10%] p=0,6215	0,90 [0,45; 1,79] p=0,7699
60 bis <90 ml/min	85/147 (57,8%)	7,20 [4,17; 27,43]	77/140 (55,0%)	7,52 [4,27; 22,93]	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6303	1,05 [0,86; 1,29] p=0,6301	2,80% [-8,70%; 14,30%] p=0,6296	0,97 [0,71; 1,33] p=0,8670
≥90 ml/min	89/175 (50,9%)	12,16 [7,85; NA]	99/184 (53,8%)	14,29 [7,16; 33,61]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5768	0,94 [0,78; 1,15] p=0,5768	-2,90% [-13,30%; 7,40%] p=0,5761	0,94 [0,71; 1,26] p=0,6882
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5847								
normal	169/311 (54,3%)	9,92 [7,06; 20,40]	165/305 (54,1%)	10,19 [7,20; 22,67]	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9519	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9518	0,20% [-7,60%; 8,10%] p=0,9518	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8577
beeinträchtigt	23/44 (52,3%)	8,90 [3,65; NA]	26/48 (54,2%)	4,63 [2,46; NA]	0,93 [0,41; 2,10] p=0,8565	0,96 [0,66; 1,42] p=0,8558	-1,90% [-22,30%; 18,50%] p=0,8557	0,86 [0,49; 1,51] p=0,6076
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6138								
Europa	173/321 (53,9%)	10,02 [7,56; 26,51]	167/316 (52,8%)	10,19 [7,16; 22,67]	1,04 [0,76; 1,42] p=0,7915	1,02 [0,88; 1,18] p=0,7914	1,00% [-6,70%; 8,80%] p=0,7913	0,98 [0,80; 1,22] p=0,8800
Australien	19/34 (55,9%)	4,17 [1,97; NA]	24/38 (63,2%)	4,04 [2,53; 31,87]	0,74 [0,29; 1,90] p=0,5326	0,89 [0,60; 1,30] p=0,5332	-7,30% [-29,90%; 15,40%] p=0,5293	0,85 [0,46; 1,57] p=0,6123
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								

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
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	181/355 (51,0%)	24,28 [17,74; 40,12]	151/354 (42,7%)	43,17 [29,11; NA]	1,40 [1,04; 1,89] p=0,0259	1,20 [1,02; 1,40] p=0,0261	8,30% [1,10%; 15,60%] p=0,0248	1,16 [0,94; 1,45] p=0,1690
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3928								
männlich	105/211 (49,8%)	33,61 [20,14; 48,62]	80/205 (39,0%)	48,46 [35,02; NA]	1,55 [1,05; 2,28] p=0,0277	1,27 [1,02; 1,59] p=0,0291	10,70% [1,20%; 20,20%] p=0,0266	1,27 [0,95; 1,70] p=0,1044
weiblich	76/144 (52,8%)	17,74 [9,92; 39,75]	71/149 (47,7%)	25,04 [12,68; 46,62]	1,23 [0,78; 1,94] p=0,3811	1,11 [0,88; 1,39] p=0,3807	5,10% [-6,30%; 16,60%] p=0,3796	1,06 [0,77; 1,47] p=0,7226
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9939								
<65 Jahre	138/261 (52,9%)	27,01 [16,66; 42,84]	113/267 (42,3%)	43,17 [24,41; NA]	1,53 [1,08; 2,16] p=0,0153	1,25 [1,04; 1,50] p=0,0159	10,60% [2,10%; 19,00%] p=0,0147	1,17 [0,91; 1,50] p=0,2185
≥65 Jahre	43/94 (45,7%)	24,28 [10,28; NA]	38/87 (43,7%)	46,95 [12,68; NA]	1,09 [0,60; 1,96] p=0,7806	1,05 [0,76; 1,45] p=0,7802	2,10% [-12,40%; 16,60%] p=0,7799	1,18 [0,77; 1,83] p=0,4483
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4518								
<50 Jahre	32/54 (59,3%)	17,77 [9,92; NA]	21/54 (38,9%)	46,62 [25,10; NA]	2,29 [1,06; 4,94] p=0,0351	1,52 [1,02; 2,27] p=0,0394	20,40% [1,90%; 38,80%] p=0,0306	1,55 [0,89; 2,69] p=0,1180
50 bis <65 Jahre	106/207 (51,2%)	29,27 [17,54; 48,62]	92/213 (43,2%)	39,33 [18,69; NA]	1,38 [0,94; 2,03] p=0,1003	1,19 [0,97; 1,45] p=0,1011	8,00% [-1,50%;	1,08 [0,81; 1,42] p=0,6050

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
							17,50% p=0,0989	
≥65 Jahre	43/94 (45,7%)	24,28 [10,28; NA]	38/87 (43,7%)	46,95 [12,68; NA]	1,09 [0,60; 1,96] p=0,7806	1,05 [0,76; 1,45] p=0,7802	2,10% [-12,40%; 16,60%] p=0,7799	1,18 [0,77; 1,83] p=0,4483
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9411								
weiß	168/330 (50,9%)	25,76 [17,54; 42,84]	137/323 (42,4%)	43,17 [29,60; NA]	1,41 [1,03; 1,92] p=0,0297	1,20 [1,02; 1,42] p=0,0306	8,50% [0,90%; 16,10%] p=0,0290	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1720
andere	13/25 (52,0%)	21,68 [3,84; NA]	14/31 (45,2%)	17,58 [10,02; NA]	1,31 [0,46; 3,78] p=0,6139	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6092	6,80% [-19,40%; 33,10%] p=0,6100	1,20 [0,56; 2,55] p=0,6423
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7749								
Stadium I	107/186 (57,5%)	18,56 [10,88; 29,27]	88/178 (49,4%)	33,54 [17,54; 48,46]	1,39 [0,92; 2,09] p=0,1224	1,16 [0,96; 1,41] p=0,1242	8,10% [-2,10%; 18,30%] p=0,1208	1,20 [0,90; 1,58] p=0,2158
Stadium II	52/114 (45,6%)	42,84 [16,66; NA]	43/125 (34,4%)	NA [35,02; NA]	1,60 [0,95; 2,69] p=0,0774	1,33 [0,97; 1,82] p=0,0785	11,20% [-1,20%; 23,60%] p=0,0755	1,24 [0,83; 1,86] p=0,2931
Stadium III	22/55 (40,0%)	NA [10,19; NA]	19/50 (38,0%)	45,21 [11,99; NA]	1,09 [0,50; 2,39] p=0,8346	1,05 [0,65; 1,70] p=0,8340	2,00% [-16,70%; 20,70%] p=0,8337	0,97 [0,52; 1,79] p=0,9181
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7389								
IgG	104/204 (51,0%)	23,85 [14,46; 40,28]	86/185 (46,5%)	35,02 [16,36; 48,46]	1,20 [0,80; 1,78] p=0,3765	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3775	4,50% [-5,40%;]	1,08 [0,81; 1,44] p=0,5843

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
							14,40%] p=0,3753	
Nicht-IgG	37/78 (47,4%)	35,74 [18,56; NA]	35/96 (36,5%)	NA [32,95; NA]	1,57 [0,86; 2,89] p=0,1449	1,30 [0,92; 1,85] p=0,1434	11,00% [-3,70%; 25,70%] p=0,1427	1,20 [0,75; 1,90] p=0,4489
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2452								
Hochrisiko	32/76 (42,1%)	NA [12,29; NA]	34/78 (43,6%)	36,86 [11,24; NA]	0,94 [0,50; 1,78] p=0,8528	0,97 [0,67; 1,39] p=0,8524	-1,50% [-17,10%; 14,10%] p=0,8523	0,81 [0,50; 1,32] p=0,4034
Standardrisiko	139/264 (52,7%)	23,72 [15,80; 39,75]	112/266 (42,1%)	46,95 [32,23; NA]	1,53 [1,08; 2,15] p=0,0151	1,25 [1,04; 1,50] p=0,0158	10,50% [2,10%; 19,00%] p=0,0145	1,28 [0,99; 1,64] p=0,0553
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	14,80 [3,84; NA]	5/10 (50,0%)	12,95 [3,84; NA]	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4142	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4308	16,70% [-22,40%; 55,80%] p=0,4036	1,17 [0,40; 3,46] p=0,7755
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3012								
ECOG-PS 0	118/221 (53,4%)	23,85 [16,66; 40,28]	94/230 (40,9%)	46,95 [29,60; NA]	1,66 [1,14; 2,41] p=0,0078	1,31 [1,07; 1,59] p=0,0083	12,50% [3,40%; 21,70%] p=0,0073	1,27 [0,97; 1,67] p=0,0806
ECOG-PS ≥1	63/134 (47,0%)	29,27 [13,83; NA]	57/124 (46,0%)	38,44 [17,58; NA]	1,04 [0,64; 1,70] p=0,8665	1,02 [0,79; 1,33] p=0,8663	1,00% [-11,10%; 13,20%] p=0,8662	1,00 [0,70; 1,43] p=0,9880
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1739								
≤65 kg	39/82 (47,6%)	24,28 [14,69; NA]	52/114 (45,6%)	25,04 [11,24; NA]	1,08 [0,61; 1,91] p=0,7880	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7869	1,90% [-12,20%;	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6568

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
							16,10%] p=0,7875	
>65 bis 85 kg	86/175 (49,1%)	25,76 [10,28; NA]	64/149 (43,0%)	39,33 [18,69; NA]	1,28 [0,83; 1,99] p=0,2662	1,14 [0,90; 1,45] p=0,2689	6,20% [-4,70%; 17,10%] p=0,2641	1,15 [0,83; 1,59] p=0,3929
>85 kg	56/97 (57,7%)	27,01 [12,29; 40,12]	35/91 (38,5%)	48,46 [33,54; NA]	2,19 [1,22; 3,92] p=0,0084	1,50 [1,10; 2,05] p=0,0104	19,30% [5,30%; 33,30%] p=0,0071	1,59 [1,04; 2,42] p=0,0320
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5523								
<60 ml/min	13/32 (40,6%)	NA [9,69; NA]	11/30 (36,7%)	40,15 [10,61; NA]	1,18 [0,42; 3,29] p=0,7511	1,11 [0,59; 2,08] p=0,7497	4,00% [-20,30%; 28,20%] p=0,7488	0,88 [0,39; 1,97] p=0,7528
60 bis <90 ml/min	71/147 (48,3%)	33,68 [12,29; NA]	58/140 (41,4%)	NA [12,68; NA]	1,32 [0,83; 2,11] p=0,2430	1,17 [0,90; 1,51] p=0,2444	6,90% [-4,60%; 18,40%] p=0,2409	1,09 [0,77; 1,55] p=0,6174
≥90 ml/min	97/175 (55,4%)	21,68 [14,46; 33,61]	82/184 (44,6%)	45,21 [29,60; NA]	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0399	1,24 [1,01; 1,53] p=0,0406	10,90% [0,60%; 21,10%] p=0,0385	1,30 [0,97; 1,75] p=0,0799
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3588								
normal	162/311 (52,1%)	23,36 [15,80; 36,83]	130/305 (42,6%)	43,17 [29,11; NA]	1,46 [1,06; 2,01] p=0,0187	1,22 [1,03; 1,45] p=0,0195	9,50% [1,60%; 17,30%] p=0,0181	1,21 [0,96; 1,53] p=0,1013
beeinträchtigt	19/44 (43,2%)	NA [10,22; NA]	21/48 (43,8%)	40,15 [11,24; NA]	0,98 [0,43; 2,23] p=0,9564	0,99 [0,62; 1,57] p=0,9562	-0,60% [-20,80%; 19,70%] p=0,9562	0,90 [0,48; 1,67] p=0,7271

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
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6493								
Europa	163/321 (50,8%)	28,19 [18,43; 42,84]	135/316 (42,7%)	45,21 [29,60; NA]	1,38 [1,01; 1,89] p=0,0417	1,19 [1,01; 1,41] p=0,0426	8,10% [0,30%; 15,80%] p=0,0409	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2223
Australien	18/34 (52,9%)	10,55 [3,84; NA]	16/38 (42,1%)	29,11 [10,61; NA]	1,55 [0,61; 3,93] p=0,3612	1,26 [0,77; 2,05] p=0,3590	10,80% [-12,10%; 33,80%] p=0,3553	1,38 [0,70; 2,70] p=0,3545
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	169/355 (47,6%)	34,69 [11,83; NA]	143/354 (40,4%)	NA [23,36; NA]	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0527	1,18 [1,00; 1,39] p=0,0529	7,20% [0,00%; 14,40%] p=0,0514	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2410
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7792								
männlich	100/211 (47,4%)	38,54 [11,56; NA]	81/205 (39,5%)	NA [23,36; NA]	1,38 [0,94; 2,04] p=0,1054	1,20 [0,96; 1,50] p=0,1069	7,90% [-1,60%; 17,40%] p=0,1038	1,16 [0,86; 1,55] p=0,3311
weiblich	69/144 (47,9%)	25,73 [8,67; NA]	62/149 (41,6%)	NA [12,19; NA]	1,29 [0,81; 2,05] p=0,2786	1,15 [0,89; 1,49] p=0,2787	6,30% [-5,10%; 17,70%] p=0,2769	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6311
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5738								
<65 Jahre	120/261 (46,0%)	44,75 [14,72; NA]	100/267 (37,5%)	NA [35,48; NA]	1,42 [1,00; 2,01] p=0,0472	1,23 [1,00; 1,50] p=0,0480	8,50% [0,10%; 16,90%] p=0,0462	1,17 [0,89; 1,52] p=0,2591

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 Jahre	49/94 (52,1%)	11,53 [4,07; 44,02]	43/87 (49,4%)	8,54 [3,94; NA]	1,11 [0,62; 2,00] p=0,7171	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7168	2,70% [-11,90%; 17,30%] p=0,7163	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9649
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8427								
<50 Jahre	21/54 (38,9%)	NA [12,55; NA]	17/54 (31,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,63; 3,06] p=0,4224	1,24 [0,74; 2,07] p=0,4225	7,40% [-10,60%; 25,40%] p=0,4188	1,23 [0,65; 2,33] p=0,5258
50 bis <65 Jahre	99/207 (47,8%)	38,54 [10,38; NA]	83/213 (39,0%)	NA [23,85; NA]	1,44 [0,97; 2,12] p=0,0673	1,23 [0,98; 1,53] p=0,0683	8,90% [-0,60%; 18,30%] p=0,0660	1,15 [0,86; 1,54] p=0,3463
≥65 Jahre	49/94 (52,1%)	11,53 [4,07; 44,02]	43/87 (49,4%)	8,54 [3,94; NA]	1,11 [0,62; 2,00] p=0,7171	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7168	2,70% [-11,90%; 17,30%] p=0,7163	1,01 [0,67; 1,52] p=0,9649
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0218								
weiß	154/330 (46,7%)	38,64 [12,68; NA]	134/323 (41,5%)	NA [17,91; NA]	1,23 [0,91; 1,68] p=0,1828	1,13 [0,95; 1,34] p=0,1836	5,20% [-2,40%; 12,80%] p=0,1818	1,05 [0,83; 1,32] p=0,7064
andere	15/25 (60,0%)	6,18 [1,97; NA]	9/31 (29,0%)	NA [23,36; NA]	3,67 [1,20; 11,17] p=0,0211	2,07 [1,09; 3,91] p=0,0254	31,00% [6,00%; 55,90%] p=0,0151	2,78 [1,21; 6,36] p=0,0158
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9098								
Stadium I	97/186 (52,2%)	12,55 [8,67; NA]	83/178 (46,6%)	35,12 [8,90; NA]	1,25 [0,83; 1,88] p=0,2929	1,12 [0,91; 1,38] p=0,2938	5,50% [-4,70%; 15,80%] p=0,2915	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4312

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	52/114 (45,6%)	38,54 [9,00; NA]	46/125 (36,8%)	NA [15,28; NA]	1,44 [0,86; 2,42] p=0,1673	1,24 [0,91; 1,68] p=0,1675	8,80% [-3,60%; 21,30%] p=0,1654	1,12 [0,75; 1,66] p=0,5826
Stadium III	20/55 (36,4%)	NA [20,40; NA]	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,70; 3,76] p=0,2555	1,40 [0,78; 2,51] p=0,2601	10,40% [-7,20%; 28,00%] p=0,2482	1,33 [0,66; 2,67] p=0,4259
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8371								
IgG	107/204 (52,5%)	12,95 [9,17; 41,63]	89/185 (48,1%)	17,94 [7,52; NA]	1,19 [0,80; 1,77] p=0,3929	1,09 [0,89; 1,33] p=0,3938	4,30% [-5,60%; 14,30%] p=0,3918	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8845
Nicht-IgG	34/78 (43,6%)	NA [8,31; NA]	36/96 (37,5%)	NA [12,19; NA]	1,29 [0,70; 2,37] p=0,4166	1,16 [0,81; 1,67] p=0,4141	6,10% [-8,60%; 20,70%] p=0,4155	1,09 [0,68; 1,74] p=0,7311
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1331								
Hochrisiko	33/76 (43,4%)	41,63 [9,69; NA]	35/78 (44,9%)	22,14 [9,49; NA]	0,94 [0,50; 1,78] p=0,8566	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8562	-1,50% [-17,10%; 14,20%] p=0,8561	0,82 [0,51; 1,32] p=0,4176
Standardrisiko	127/264 (48,1%)	34,07 [10,45; NA]	106/266 (39,8%)	NA [23,36; NA]	1,40 [0,99; 1,97] p=0,0558	1,21 [0,99; 1,47] p=0,0567	8,30% [-0,20%; 16,70%] p=0,0547	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2109
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	4,78 [1,97; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	6,00 [0,93; 38,63] p=0,0531	3,00 [0,81; 11,08] p=0,0994	40,00% [4,90%; 75,10%] p=0,0253	3,66 [0,79; 16,98] p=0,0973
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3975								

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 0	122/221 (55,2%)	11,83 [8,67; 33,94]	101/230 (43,9%)	35,12 [8,90; NA]	1,57 [1,08; 2,28] p=0,0166	1,26 [1,04; 1,52] p=0,0172	11,30% [2,10%; 20,50%] p=0,0158	1,22 [0,93; 1,58] p=0,1483
ECOG-PS ≥1	47/134 (35,1%)	NA [44,75; NA]	42/124 (33,9%)	NA [35,48; NA]	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8393	1,04 [0,74; 1,45] p=0,8390	1,20% [-10,40%; 12,80%] p=0,8389	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9450
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9636								
≤65 kg	35/82 (42,7%)	NA [11,83; NA]	42/114 (36,8%)	NA [17,91; NA]	1,28 [0,71; 2,28] p=0,4100	1,16 [0,82; 1,64] p=0,4064	5,80% [-8,10%; 19,70%] p=0,4099	1,06 [0,68; 1,66] p=0,7936
>65 bis 85 kg	79/175 (45,1%)	34,69 [9,33; NA]	59/149 (39,6%)	NA [16,69; NA]	1,25 [0,81; 1,96] p=0,3151	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3173	5,50% [-5,20%; 16,30%] p=0,3129	1,11 [0,80; 1,56] p=0,5259
>85 kg	55/97 (56,7%)	10,71 [4,99; 44,75]	42/91 (46,2%)	23,36 [6,96; NA]	1,53 [0,86; 2,72] p=0,1492	1,23 [0,93; 1,63] p=0,1525	10,50% [-3,70%; 24,80%] p=0,1459	1,14 [0,77; 1,71] p=0,5122
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8124								
<60 ml/min	15/32 (46,9%)	44,02 [4,07; NA]	11/30 (36,7%)	5,22 [3,71; NA]	1,52 [0,55; 4,21] p=0,4194	1,28 [0,70; 2,32] p=0,4206	10,20% [-14,20%; 34,60%] p=0,4126	0,88 [0,40; 1,92] p=0,7478
60 bis <90 ml/min	70/147 (47,6%)	34,69 [10,45; NA]	56/140 (40,0%)	NA [12,19; NA]	1,36 [0,85; 2,18] p=0,1944	1,19 [0,91; 1,55] p=0,1962	7,60% [-3,80%; 19,10%] p=0,1920	1,13 [0,80; 1,61] p=0,4907
≥90 ml/min	84/175 (48,0%)	20,40 [10,02; NA]	76/184 (41,3%)	NA [17,94; NA]	1,31 [0,86; 1,99] p=0,2027	1,16 [0,92; 1,46] p=0,2028	6,70% [-3,60%;]	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3253

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
							17,00%] p=0,2012	
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4996								
normal	148/311 (47,6%)	34,69 [11,56; NA]	121/305 (39,7%)	NA [23,85; NA]	1,38 [1,00; 1,90] p=0,0478	1,20 [1,00; 1,44] p=0,0488	7,90% [0,10%; 15,70%] p=0,0469	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2188
beeinträchtigt	21/44 (47,7%)	18,56 [4,11; NA]	22/48 (45,8%)	16,69 [3,81; NA]	1,08 [0,47; 2,45] p=0,8565	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8556	1,90% [-18,50%; 22,30%] p=0,8557	0,95 [0,52; 1,73] p=0,8707
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6379								
Europa	152/321 (47,4%)	34,99 [12,55; NA]	124/316 (39,2%)	NA [25,30; NA]	1,39 [1,02; 1,91] p=0,0390	1,21 [1,01; 1,44] p=0,0399	8,10% [0,40%; 15,80%] p=0,0382	1,16 [0,91; 1,47] p=0,2325
Australien	17/34 (50,0%)	9,00 [2,00; NA]	19/38 (50,0%)	6,96 [4,01; NA]	1,00 [0,40; 2,52] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,59] p=1,0000	0,00% [-23,10%; 23,10%] p=1,0000	1,01 [0,52; 1,94] p=0,9861
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	226/355 (63,7%)	11,24 [9,13; 14,72]	214/354 (60,5%)	10,19 [7,98; 13,93]	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3753	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3742	3,20% [-3,90%; 10,30%] p=0,3736	0,98 [0,81; 1,18] p=0,8119
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9011								
männlich	129/211 (61,1%)	12,09 [9,13; 15,01]	124/205 (60,5%)	11,60 [8,84; 20,53]	1,03 [0,69; 1,52] p=0,8922	1,01 [0,87; 1,18] p=0,8921	0,60% [-8,70%; 10,00%] p=0,8921	0,97 [0,76; 1,24] p=0,8083

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
weiblich	97/144 (67,4%)	10,02 [8,12; 17,97]	90/149 (60,4%)	8,80 [4,24; 13,93]	1,35 [0,84; 2,18] p=0,2161	1,11 [0,94; 1,32] p=0,2159	7,00% [-4,00%; 17,90%] p=0,2137	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9839
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6068								
<65 Jahre	167/261 (64,0%)	12,45 [9,72; 17,97]	157/267 (58,8%)	9,53 [7,56; 17,74]	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2218	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2218	5,20% [-3,10%; 13,50%] p=0,2206	0,95 [0,77; 1,19] p=0,6748
≥65 Jahre	59/94 (62,8%)	8,77 [4,07; 15,01]	57/87 (65,5%)	11,24 [7,33; 15,80]	0,89 [0,48; 1,63] p=0,7007	0,96 [0,77; 1,19] p=0,6996	-2,80% [-16,70%; 11,20%] p=0,6996	1,06 [0,74; 1,53] p=0,7495
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8554								
<50 Jahre	32/54 (59,3%)	33,38 [8,77; 47,90]	27/54 (50,0%)	11,60 [7,72; NA]	1,46 [0,68; 3,11] p=0,3361	1,19 [0,84; 1,68] p=0,3365	9,30% [-9,40%; 28,00%] p=0,3317	1,02 [0,61; 1,70] p=0,9475
50 bis <65 Jahre	135/207 (65,2%)	11,47 [8,90; 14,88]	130/213 (61,0%)	9,13 [5,49; 16,03]	1,20 [0,81; 1,78] p=0,3748	1,07 [0,92; 1,24] p=0,3744	4,20% [-5,00%; 13,40%] p=0,3737	0,95 [0,74; 1,21] p=0,6583
≥65 Jahre	59/94 (62,8%)	8,77 [4,07; 15,01]	57/87 (65,5%)	11,24 [7,33; 15,80]	0,89 [0,48; 1,63] p=0,7007	0,96 [0,77; 1,19] p=0,6996	-2,80% [-16,70%; 11,20%] p=0,6996	1,06 [0,74; 1,53] p=0,7495
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5674								
weiß	208/330 (63,0%)	11,93 [9,46; 15,01]	196/323 (60,7%)	11,14 [8,54; 15,80]	1,10 [0,81; 1,51] p=0,5369	1,04 [0,92; 1,17] p=0,5369	2,30% [-5,10%; 9,80%] p=0,5365	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7341

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	18/25 (72,0%)	8,90 [3,81; 24,57]	18/31 (58,1%)	4,86 [2,20; NA]	1,86 [0,60; 5,73] p=0,2836	1,24 [0,84; 1,82] p=0,2751	13,90% [-10,80%; 38,70%] p=0,2694	1,16 [0,60; 2,24] p=0,6575
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3700								
Stadium I	129/186 (69,4%)	8,90 [6,96; 11,47]	114/178 (64,0%)	9,92 [7,42; 14,78]	1,27 [0,82; 1,97] p=0,2830	1,08 [0,94; 1,25] p=0,2841	5,30% [-4,40%; 15,00%] p=0,2820	1,09 [0,85; 1,41] p=0,4864
Stadium II	68/114 (59,6%)	14,72 [9,69; 30,39]	74/125 (59,2%)	8,54 [4,27; 15,80]	1,02 [0,61; 1,71] p=0,9438	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9437	0,40% [-12,00%; 12,90%] p=0,9437	0,82 [0,59; 1,14] p=0,2330
Stadium III	29/55 (52,7%)	14,88 [10,02; 47,90]	26/50 (52,0%)	19,81 [9,04; 47,34]	1,03 [0,48; 2,22] p=0,9409	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9406	0,70% [-18,40%; 19,90%] p=0,9406	0,97 [0,57; 1,65] p=0,9051
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8412								
IgG	127/204 (62,3%)	11,24 [8,08; 17,84]	114/185 (61,6%)	9,43 [4,63; 13,70]	1,03 [0,68; 1,55] p=0,8979	1,01 [0,86; 1,18] p=0,8978	0,60% [-9,00%; 10,30%] p=0,8978	0,94 [0,73; 1,21] p=0,6382
Nicht-IgG	54/78 (69,2%)	10,81 [8,84; 25,33]	61/96 (63,5%)	9,53 [7,42; 16,03]	1,29 [0,68; 2,44] p=0,4318	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4274	5,70% [-8,40%; 19,70%] p=0,4276	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9115
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2348								
Hochrisiko	42/76 (55,3%)	19,88 [4,83; 42,25]	47/78 (60,3%)	9,27 [3,71; 12,75]	0,81 [0,43; 1,55] p=0,5318	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5314	-5,00% [-20,60%; 10,60%] p=0,5300	0,72 [0,47; 1,09] p=0,1191

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
Standardrisiko	174/264 (65,9%)	10,32 [8,77; 12,95]	161/266 (60,5%)	11,60 [8,80; 18,30]	1,26 [0,89; 1,80] p=0,1993	1,09 [0,96; 1,24] p=0,1996	5,40% [-2,80%; 13,60%] p=0,1981	1,07 [0,86; 1,32] p=0,5454
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	16,20 [2,17; NA]	6/10 (60,0%)	4,34 [1,91; NA]	1,33 [0,25; 7,01] p=0,7389	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7390	6,70% [-31,90%; 45,30%] p=0,7351	0,82 [0,29; 2,28] p=0,6997
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1450								
ECOG-PS 0	141/221 (63,8%)	12,09 [9,72; 18,56]	145/230 (63,0%)	9,92 [7,98; 13,70]	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8676	1,01 [0,88; 1,16] p=0,8674	0,80% [-8,10%; 9,60%] p=0,8674	0,88 [0,70; 1,11] p=0,2797
ECOG-PS ≥1	85/134 (63,4%)	8,77 [4,60; 14,75]	69/124 (55,6%)	10,35 [4,63; 34,20]	1,38 [0,84; 2,28] p=0,2035	1,14 [0,93; 1,40] p=0,2060	7,80% [-4,20%; 19,70%] p=0,2017	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3337
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4004								
≤65 kg	53/82 (64,6%)	12,91 [8,77; 25,33]	68/114 (59,6%)	9,33 [7,33; 18,30]	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4799	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4747	5,00% [-8,70%; 18,70%] p=0,4763	0,91 [0,64; 1,31] p=0,6161
>65 bis 85 kg	105/175 (60,0%)	14,72 [9,46; 24,54]	89/149 (59,7%)	9,53 [6,47; 14,78]	1,01 [0,65; 1,58] p=0,9609	1,00 [0,84; 1,20] p=0,9608	0,30% [-10,40%; 11,00%] p=0,9608	0,90 [0,68; 1,20] p=0,4682
>85 kg	68/97 (70,1%)	8,08 [3,94; 10,81]	57/91 (62,6%)	12,55 [7,49; 22,73]	1,40 [0,76; 2,57] p=0,2798	1,12 [0,91; 1,37] p=0,2819	7,50% [-6,00%; 20,90%] p=0,2778	1,20 [0,84; 1,71] p=0,3053
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9964								

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
<60 ml/min	20/32 (62,5%)	17,12 [9,49; 36,27]	16/30 (53,3%)	13,31 [4,63; 40,15]	1,46 [0,53; 4,02] p=0,4684	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4687	9,20% [-15,30%; 33,70%] p=0,4633	0,92 [0,48; 1,78] p=0,8089
60 bis <90 ml/min	98/147 (66,7%)	9,72 [7,75; 14,13]	87/140 (62,1%)	9,17 [4,47; 14,59]	1,22 [0,75; 1,98] p=0,4243	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4248	4,50% [-6,50%; 15,60%] p=0,4233	0,97 [0,73; 1,30] p=0,8401
≥90 ml/min	108/175 (61,7%)	12,45 [8,67; 19,88]	111/184 (60,3%)	11,34 [7,88; 22,24]	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7878	1,02 [0,87; 1,21] p=0,7874	1,40% [-8,70%; 11,50%] p=0,7874	0,98 [0,75; 1,28] p=0,8833
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8760								
normal	202/311 (65,0%)	11,24 [8,90; 14,69]	189/305 (62,0%)	9,53 [7,72; 13,31]	1,14 [0,82; 1,58] p=0,4422	1,05 [0,93; 1,18] p=0,4422	3,00% [-4,60%; 10,60%] p=0,4416	0,97 [0,80; 1,18] p=0,7558
beeinträchtigt	24/44 (54,5%)	10,09 [4,27; NA]	25/48 (52,1%)	22,47 [5,75; NA]	1,10 [0,49; 2,51] p=0,8141	1,05 [0,71; 1,53] p=0,8130	2,50% [-17,90%; 22,90%] p=0,8130	1,00 [0,57; 1,74] p=0,9876
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0044								
Europa	209/321 (65,1%)	10,81 [8,84; 14,13]	188/316 (59,5%)	11,37 [9,04; 18,30]	1,27 [0,92; 1,75] p=0,1440	1,09 [0,97; 1,24] p=0,1447	5,60% [-1,90%; 13,10%] p=0,1431	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5351
Australien	17/34 (50,0%)	19,88 [4,01; NA]	26/38 (68,4%)	4,01 [1,97; 9,33]	0,46 [0,18; 1,20] p=0,1141	0,73 [0,49; 1,09] p=0,1239	-18,40% [-40,80%; 4,00%] p=0,1067	0,47 [0,25; 0,86] p=0,0156
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								

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: Gesamt								
Gesamt	231/355 (65,1%)	4,70 [4,07; 8,35]	208/354 (58,8%)	4,96 [4,07; 8,90]	1,31 [0,97; 1,79] p=0,0814	1,11 [0,99; 1,24] p=0,0812	6,30% [-0,80%; 13,40%] p=0,0798	1,12 [0,93; 1,35] p=0,2421
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2724								
männlich	137/211 (64,9%)	4,70 [3,91; 8,48]	116/205 (56,6%)	7,49 [4,17; 11,73]	1,42 [0,96; 2,11] p=0,0817	1,15 [0,98; 1,34] p=0,0832	8,30% [-1,00%; 17,70%] p=0,0804	1,20 [0,93; 1,53] p=0,1564
weiblich	94/144 (65,3%)	5,78 [3,98; 11,37]	92/149 (61,7%)	4,17 [3,75; 8,90]	1,17 [0,72; 1,88] p=0,5308	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5301	3,50% [-7,50%; 14,50%] p=0,5296	0,97 [0,73; 1,30] p=0,8480
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7749								
<65 Jahre	168/261 (64,4%)	7,52 [4,17; 10,02]	150/267 (56,2%)	6,87 [4,04; 11,73]	1,41 [0,99; 2,00] p=0,0548	1,15 [1,00; 1,32] p=0,0554	8,20% [-0,10%; 16,50%] p=0,0537	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4712
≥65 Jahre	63/94 (67,0%)	4,07 [2,27; 4,70]	58/87 (66,7%)	4,24 [3,71; 8,35]	1,02 [0,55; 1,89] p=0,9597	1,00 [0,82; 1,24] p=0,9596	0,40% [-13,40%; 14,10%] p=0,9596	1,15 [0,81; 1,64] p=0,4416
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7288								
<50 Jahre	30/54 (55,6%)	10,89 [3,94; NA]	30/54 (55,6%)	15,41 [4,04; 46,62]	1,00 [0,47; 2,14] p=1,0000	1,00 [0,71; 1,40] p=1,0000	0,00% [-18,70%; 18,70%] p=1,0000	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7422
50 bis <65 Jahre	138/207 (66,7%)	6,04 [3,91; 9,27]	120/213 (56,3%)	4,60 [3,88; 9,56]	1,55 [1,04; 2,30] p=0,0299	1,18 [1,02; 1,38] p=0,0305	10,30% [1,10%;	1,13 [0,89; 1,45] p=0,3198

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
							19,60% p=0,0287	
≥65 Jahre	63/94 (67,0%)	4,07 [2,27; 4,70]	58/87 (66,7%)	4,24 [3,71; 8,35]	1,02 [0,55; 1,89] p=0,9597	1,00 [0,82; 1,24] p=0,9596	0,40% [-13,40%; 14,10%] p=0,9596	1,15 [0,81; 1,64] p=0,4416
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0010								
weiß	211/330 (63,9%)	6,04 [4,17; 9,04]	196/323 (60,7%)	4,60 [4,04; 8,35]	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3907	1,05 [0,94; 1,19] p=0,3908	3,30% [-4,20%; 10,70%] p=0,3901	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9439
andere	20/25 (80,0%)	2,07 [1,97; 3,81]	12/31 (38,7%)	NA [2,73; NA]	6,33 [1,87; 21,40] p=0,0021	2,07 [1,27; 3,35] p=0,0033	41,30% [18,10%; 64,50%] p=0,0005	3,15 [1,51; 6,56] p=0,0022
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7295								
Stadium I	131/186 (70,4%)	4,11 [2,92; 4,70]	115/178 (64,6%)	4,86 [3,68; 8,90]	1,30 [0,84; 2,03] p=0,2361	1,09 [0,94; 1,26] p=0,2374	5,80% [-3,80%; 15,40%] p=0,2350	1,18 [0,91; 1,51] p=0,2079
Stadium II	70/114 (61,4%)	7,62 [3,94; 18,82]	66/125 (52,8%)	4,63 [4,04; 23,62]	1,42 [0,85; 2,38] p=0,1807	1,16 [0,93; 1,45] p=0,1798	8,60% [-3,90%; 21,10%] p=0,1776	1,07 [0,77; 1,50] p=0,6898
Stadium III	30/55 (54,5%)	14,65 [6,04; NA]	26/50 (52,0%)	6,87 [3,88; NA]	1,11 [0,51; 2,39] p=0,7950	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7943	2,50% [-16,60%; 21,60%] p=0,7940	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7299
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5377								
IgG	133/204 (65,2%)	4,30 [3,71; 8,18]	116/185 (62,7%)	4,63 [4,01; 8,18]	1,11 [0,74; 1,69] p=0,6093	1,04 [0,90; 1,21] p=0,6096	2,50% [-7,10%;]	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5998

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
							12,00% p=0,6090	
Nicht-IgG	49/78 (62,8%)	8,21 [3,68; 21,06]	57/96 (59,4%)	4,01 [2,14; 15,01]	1,16 [0,63; 2,14] p=0,6441	1,06 [0,83; 1,34] p=0,6419	3,40% [-11,10%; 18,00%] p=0,6424	0,93 [0,64; 1,36] p=0,7110
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8745								
Hochrisiko	50/76 (65,8%)	3,94 [2,23; 7,00]	50/78 (64,1%)	4,01 [2,73; 4,63]	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8269	1,03 [0,81; 1,29] p=0,8264	1,70% [-13,40%; 16,80%] p=0,8263	1,01 [0,68; 1,49] p=0,9700
Standardrisiko	168/264 (63,6%)	7,52 [4,17; 9,96]	150/266 (56,4%)	8,18 [4,30; 12,26]	1,35 [0,95; 1,92] p=0,0890	1,13 [0,98; 1,30] p=0,0896	7,20% [-1,10%; 15,60%] p=0,0878	1,12 [0,90; 1,40] p=0,3110
Unbestimmt	13/15 (86,7%)	2,07 [1,91; 9,27]	8/10 (80,0%)	2,94 [1,94; NA]	1,63 [0,19; 13,93] p=0,6625	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6699	6,70% [-23,50%; 36,80%] p=0,6650	0,86 [0,33; 2,25] p=0,7560
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3424								
ECOG-PS 0	162/221 (73,3%)	4,11 [2,40; 5,75]	146/230 (63,5%)	4,30 [3,75; 7,62]	1,58 [1,06; 2,36] p=0,0252	1,16 [1,02; 1,31] p=0,0255	9,80% [1,30%; 18,40%] p=0,0240	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1265
ECOG-PS ≥1	69/134 (51,5%)	12,16 [4,70; 42,78]	62/124 (50,0%)	11,73 [4,07; NA]	1,06 [0,65; 1,73] p=0,8110	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8108	1,50% [-10,70%; 13,70%] p=0,8106	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9139
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6071								
≤65 kg	55/82 (67,1%)	7,59 [4,04; 18,20]	62/114 (54,4%)	8,18 [4,04; 39,56]	1,71 [0,95; 3,08] p=0,0748	1,23 [0,98; 1,55] p=0,0695	12,70% [-1,00%;	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4524

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
							26,40% p=0,0690	
>65 bis 85 kg	110/175 (62,9%)	4,70 [3,71; 9,04]	84/149 (56,4%)	4,86 [3,94; 12,45]	1,31 [0,84; 2,04] p=0,2362	1,11 [0,93; 1,34] p=0,2398	6,50% [-4,20%; 17,20%] p=0,2355	1,16 [0,87; 1,54] p=0,3052
>85 kg	66/97 (68,0%)	4,17 [2,46; 8,84]	62/91 (68,1%)	4,14 [2,14; 8,87]	1,00 [0,54; 1,84] p=0,9894	1,00 [0,82; 1,22] p=0,9894	-0,10% [-13,40%; 13,20%] p=0,9894	0,94 [0,67; 1,33] p=0,7415
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6057								
<60 ml/min	21/32 (65,6%)	7,59 [1,97; 14,65]	18/30 (60,0%)	4,04 [3,71; 9,49]	1,27 [0,45; 3,57] p=0,6495	1,09 [0,74; 1,61] p=0,6483	5,60% [-18,40%; 29,70%] p=0,6466	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6644
60 bis <90 ml/min	103/147 (70,1%)	4,27 [3,75; 8,48]	79/140 (56,4%)	4,30 [3,81; 9,72]	1,81 [1,11; 2,94] p=0,0167	1,24 [1,04; 1,49] p=0,0183	13,60% [2,60%; 24,70%] p=0,0156	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1606
≥90 ml/min	107/175 (61,1%)	5,78 [4,01; 9,96]	111/184 (60,3%)	8,31 [4,14; 11,73]	1,03 [0,68; 1,58] p=0,8743	1,01 [0,86; 1,20] p=0,8741	0,80% [-9,30%; 10,90%] p=0,8741	1,02 [0,78; 1,33] p=0,8859
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2544								
normal	207/311 (66,6%)	4,63 [3,94; 8,21]	181/305 (59,3%)	6,47 [4,07; 8,97]	1,36 [0,98; 1,89] p=0,0639	1,12 [0,99; 1,27] p=0,0648	7,20% [-0,40%; 14,80%] p=0,0631	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1847
beeinträchtigt	24/44 (54,5%)	10,94 [3,91; NA]	27/48 (56,3%)	4,34 [2,10; NA]	0,93 [0,41; 2,13] p=0,8702	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8696	-1,70% [-22,00%; 18,60%] p=0,8695	0,82 [0,47; 1,42] p=0,4818

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: Region, Interaktion: p=0,2619								
Europa	207/321 (64,5%)	5,98 [4,17; 9,00]	185/316 (58,5%)	6,50 [4,07; 9,40]	1,29 [0,93; 1,77] p=0,1236	1,10 [0,97; 1,25] p=0,1243	5,90% [-1,60%; 13,50%] p=0,1227	1,07 [0,88; 1,30] p=0,5060
Australien	24/34 (70,6%)	1,97 [1,91; 4,17]	23/38 (60,5%)	4,04 [2,66; 15,01]	1,56 [0,58; 4,18] p=0,3740	1,17 [0,83; 1,63] p=0,3699	10,10% [-11,80%; 31,90%] p=0,3661	1,49 [0,84; 2,65] p=0,1744

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

EORTC QLQ-MY20 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID ≥ 10 PunkteTabelle 4-14 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte								
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	160/355 (45,1%)	NA [18,56; NA]	154/354 (43,5%)	40,25 [21,19; NA]	1,06 [0,79; 1,43] p=0,6793	1,04 [0,88; 1,22] p=0,6786	1,50% [-5,80%; 8,90%] p=0,6785	0,99 [0,80; 1,24] p=0,9484
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8585								
männlich	93/211 (44,1%)	NA [16,95; NA]	90/205 (43,9%)	35,35 [17,02; NA]	1,01 [0,68; 1,48] p=0,9716	1,00 [0,81; 1,25] p=0,9716	0,20% [-9,40%; 9,70%] p=0,9716	0,98 [0,73; 1,30] p=0,8709
weiblich	67/144 (46,5%)	35,45 [10,55; NA]	64/149 (43,0%)	40,94 [18,07; NA]	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5391	1,08 [0,84; 1,40] p=0,5385	3,60% [-7,80%; 15,00%] p=0,5382	1,01 [0,72; 1,42] p=0,9600
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2010								
<65 Jahre	115/261 (44,1%)	NA [22,80; NA]	116/267 (43,4%)	32,95 [18,07; NA]	1,02 [0,73; 1,45] p=0,8867	1,01 [0,84; 1,23] p=0,8866	0,60% [-7,80%; 9,10%] p=0,8866	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4859
≥ 65 Jahre	45/94 (47,9%)	16,95 [4,17; NA]	38/87 (43,7%)	40,94 [9,30; NA]	1,18 [0,66; 2,13] p=0,5726	1,10 [0,80; 1,51] p=0,5726	4,20% [-10,30%; 18,70%] p=0,5711	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2922

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: Alter, Interaktion: p=0,4414								
<50 Jahre	26/54 (48,1%)	NA [8,80; NA]	26/54 (48,1%)	30,32 [8,90; NA]	1,00 [0,47; 2,13] p=1,0000	1,00 [0,68; 1,48] p=1,0000	0,00% [-18,80%; 18,80%] p=1,0000	0,91 [0,53; 1,57] p=0,7353
50 bis <65 Jahre	89/207 (43,0%)	NA [22,80; NA]	90/213 (42,3%)	43,14 [16,69; NA]	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8780	1,02 [0,81; 1,27] p=0,8779	0,70% [-8,70%; 10,20%] p=0,8779	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5520
≥65 Jahre	45/94 (47,9%)	16,95 [4,17; NA]	38/87 (43,7%)	40,94 [9,30; NA]	1,18 [0,66; 2,13] p=0,5726	1,10 [0,80; 1,51] p=0,5726	4,20% [-10,30%; 18,70%] p=0,5711	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2922
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0329								
weiß	146/330 (44,2%)	NA [20,86; NA]	144/323 (44,6%)	32,95 [18,30; NA]	0,99 [0,72; 1,34] p=0,9305	0,99 [0,84; 1,18] p=0,9304	-0,30% [-8,00%; 7,30%] p=0,9304	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4760
andere	14/25 (56,0%)	4,27 [3,38; NA]	10/31 (32,3%)	NA [16,69; NA]	2,67 [0,90; 7,96] p=0,0769	1,74 [0,94; 3,22] p=0,0798	23,70% [-1,70%; 49,20%] p=0,0678	2,24 [0,99; 5,07] p=0,0519
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2402								
Stadium I	88/186 (47,3%)	39,75 [10,88; NA]	83/178 (46,6%)	35,35 [18,07; NA]	1,03 [0,68; 1,55] p=0,8964	1,01 [0,82; 1,26] p=0,8962	0,70% [-9,60%; 10,90%] p=0,8962	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8909
Stadium II	52/114 (45,6%)	35,65 [15,54; NA]	46/125 (36,8%)	NA [25,10; NA]	1,44 [0,86; 2,42] p=0,1673	1,24 [0,91; 1,68] p=0,1675	8,80% [-3,60%; 21,30%] p=0,1654	1,13 [0,76; 1,68] p=0,5507

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 III	20/55 (36,4%)	NA [5,32; NA]	25/50 (50,0%)	9,04 [4,04; NA]	0,57 [0,26; 1,25] p=0,1605	0,73 [0,47; 1,14] p=0,1618	-13,60% [-32,40%; 5,20%] p=0,1553	0,65 [0,36; 1,17] p=0,1538
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9216								
IgG	97/204 (47,5%)	35,65 [9,00; NA]	88/185 (47,6%)	25,89 [13,31; NA]	1,00 [0,67; 1,49] p=0,9971	1,00 [0,81; 1,23] p=0,9971	0,00% [-10,00%; 9,90%] p=0,9971	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9430
Nicht-IgG	33/78 (42,3%)	NA [15,54; NA]	37/96 (38,5%)	NA [18,96; NA]	1,17 [0,64; 2,15] p=0,6154	1,10 [0,76; 1,58] p=0,6136	3,80% [-10,90%; 18,40%] p=0,6147	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8639
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8566								
Hochrisiko	35/76 (46,1%)	31,21 [6,47; NA]	36/78 (46,2%)	26,02 [5,06; NA]	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9900	1,00 [0,71; 1,40] p=0,9899	-0,10% [-15,80%; 15,60%] p=0,9899	0,87 [0,55; 1,39] p=0,5561
Standardrisiko	116/264 (43,9%)	NA [22,80; NA]	113/266 (42,5%)	41,59 [23,03; NA]	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7350	1,03 [0,85; 1,26] p=0,7348	1,50% [-7,00%; 9,90%] p=0,7347	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9270
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	5,72 [3,38; NA]	5/10 (50,0%)	43,14 [1,94; NA]	1,50 [0,30; 7,53] p=0,6287	1,20 [0,57; 2,53] p=0,6314	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	0,98 [0,32; 2,97] p=0,9720
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5921								
ECOG-PS 0	99/221 (44,8%)	NA [18,56; NA]	103/230 (44,8%)	30,65 [16,20; NA]	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9977	1,00 [0,81; 1,23] p=0,9977	0,00% [-9,20%; 9,20%] p=0,9977	0,94 [0,72; 1,24] p=0,6819

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	61/134 (45,5%)	42,15 [9,33; NA]	51/124 (41,1%)	41,59 [18,30; NA]	1,20 [0,73; 1,96] p=0,4777	1,11 [0,84; 1,47] p=0,4781	4,40% [-7,70%; 16,50%] p=0,4762	1,08 [0,74; 1,56] p=0,6933
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8937								
≤65 kg	35/82 (42,7%)	NA [11,73; NA]	45/114 (39,5%)	NA [26,09; NA]	1,14 [0,64; 2,03] p=0,6529	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6508	3,20% [-10,80%; 17,20%] p=0,6525	1,00 [0,64; 1,55] p=0,9847
>65 bis 85 kg	75/175 (42,9%)	NA [16,46; NA]	60/149 (40,3%)	43,14 [18,07; NA]	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6381	1,06 [0,82; 1,38] p=0,6384	2,60% [-8,20%; 13,30%] p=0,6372	1,02 [0,73; 1,44] p=0,8934
>85 kg	50/97 (51,5%)	28,19 [8,80; NA]	49/91 (53,8%)	18,37 [7,62; 46,62]	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7529	0,96 [0,73; 1,25] p=0,7522	-2,30% [-16,60%; 12,00%] p=0,7522	0,90 [0,61; 1,33] p=0,5977
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7175								
<60 ml/min	13/32 (40,6%)	NA [4,07; NA]	10/30 (33,3%)	NA [4,04; NA]	1,37 [0,48; 3,86] p=0,5558	1,22 [0,63; 2,35] p=0,5550	7,30% [-16,70%; 31,30%] p=0,5509	0,94 [0,41; 2,15] p=0,8831
60 bis <90 ml/min	63/147 (42,9%)	NA [16,46; NA]	53/140 (37,9%)	NA [21,19; NA]	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3891	1,13 [0,85; 1,50] p=0,3896	5,00% [-6,30%; 16,30%] p=0,3874	1,13 [0,78; 1,62] p=0,5268
≥90 ml/min	84/175 (48,0%)	35,45 [10,88; NA]	91/184 (49,5%)	25,89 [13,31; 46,62]	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7829	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7827	-1,50% [-11,80%; 8,90%] p=0,7825	0,93 [0,69; 1,25] p=0,6263
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2246								

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
normal	144/311 (46,3%)	38,90 [16,46; NA]	131/305 (43,0%)	40,94 [19,55; NA]	1,15 [0,83; 1,57] p=0,4032	1,08 [0,90; 1,29] p=0,4033	3,40% [-4,50%; 11,20%] p=0,4025	1,04 [0,82; 1,32] p=0,7356
beeinträchtigt	16/44 (36,4%)	NA [15,54; NA]	23/48 (47,9%)	27,37 [7,98; NA]	0,62 [0,27; 1,43] p=0,2653	0,76 [0,47; 1,24] p=0,2695	-11,60% [-31,60%; 8,50%] p=0,2586	0,69 [0,36; 1,30] p=0,2491
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7005								
Europa	144/321 (44,9%)	NA [20,86; NA]	138/316 (43,7%)	39,92 [21,19; NA]	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7628	1,03 [0,86; 1,22] p=0,7627	1,20% [-6,50%; 8,90%] p=0,7626	0,97 [0,77; 1,23] p=0,8265
Australien	16/34 (47,1%)	15,41 [3,94; NA]	16/38 (42,1%)	NA [11,24; NA]	1,22 [0,48; 3,10] p=0,6750	1,12 [0,67; 1,87] p=0,6726	5,00% [-18,00%; 27,90%] p=0,6726	1,17 [0,59; 2,35] p=0,6521
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	193/355 (54,4%)	14,23 [10,61; 21,03]	177/354 (50,0%)	14,36 [9,27; 31,15]	1,19 [0,89; 1,60] p=0,2429	1,09 [0,94; 1,25] p=0,2446	4,40% [-3,00%; 11,70%] p=0,2440	0,97 [0,79; 1,20] p=0,7940
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9794								
männlich	100/211 (47,4%)	34,30 [14,98; NA]	89/205 (43,4%)	32,26 [10,84; NA]	1,17 [0,80; 1,73] p=0,4157	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4159	4,00% [-5,60%; 13,50%] p=0,4147	1,00 [0,75; 1,33] p=0,9893
weiblich	93/144 (64,6%)	9,69 [7,33; 12,48]	88/149 (59,1%)	9,36 [4,96; 14,75]	1,26 [0,79; 2,03] p=0,3316	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3311	5,50% [-5,60%; 13,50%] p=0,4147	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9929

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
							16,60% p=0,3297	
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0116								
<65 Jahre	139/261 (53,3%)	17,84 [12,48; 37,75]	138/267 (51,7%)	11,24 [8,21; 20,89]	1,06 [0,76; 1,50] p=0,7180	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7177	1,60% [-6,90%; 10,10%] p=0,7177	0,85 [0,68; 1,08] p=0,1934
≥65 Jahre	54/94 (57,4%)	9,00 [6,50; 12,68]	39/87 (44,8%)	27,86 [7,82; NA]	1,66 [0,92; 2,99] p=0,0906	1,28 [0,96; 1,71] p=0,0947	12,60% [-1,80%; 27,10%] p=0,0872	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0377
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0390								
<50 Jahre	32/54 (59,3%)	16,23 [8,67; NA]	33/54 (61,1%)	8,90 [4,01; 42,32]	0,93 [0,43; 2,00] p=0,8449	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8442	-1,90% [-20,30%; 16,60%] p=0,8441	0,79 [0,49; 1,29] p=0,3498
50 bis <65 Jahre	107/207 (51,7%)	18,56 [12,16; 46,92]	105/213 (49,3%)	13,34 [9,00; 35,91]	1,10 [0,75; 1,61] p=0,6240	1,05 [0,87; 1,27] p=0,6236	2,40% [-7,20%; 12,00%] p=0,6235	0,87 [0,67; 1,14] p=0,3212
≥65 Jahre	54/94 (57,4%)	9,00 [6,50; 12,68]	39/87 (44,8%)	27,86 [7,82; NA]	1,66 [0,92; 2,99] p=0,0906	1,28 [0,96; 1,71] p=0,0947	12,60% [-1,80%; 27,10%] p=0,0872	1,55 [1,02; 2,35] p=0,0377
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3180								
weiß	178/330 (53,9%)	14,29 [11,70; 22,18]	163/323 (50,5%)	14,36 [9,27; 31,15]	1,15 [0,84; 1,56] p=0,3745	1,07 [0,92; 1,24] p=0,3747	3,50% [-4,20%; 11,10%] p=0,3738	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7283
andere	15/25 (60,0%)	7,79 [4,01; NA]	14/31 (45,2%)	11,24 [4,50; NA]	1,82 [0,63; 5,30] p=0,2736	1,33 [0,80; 2,20] p=0,2682	14,80% [-11,20%;	1,42 [0,69; 2,94] p=0,3452

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
							40,80% p=0,2632	
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6613								
Stadium I	109/186 (58,6%)	12,62 [8,80; 16,23]	104/178 (58,4%)	8,21 [7,00; 10,97]	1,01 [0,66; 1,53] p=0,9730	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9729	0,20% [-10,00%; 10,30%] p=0,9729	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4740
Stadium II	58/114 (50,9%)	20,37 [10,38; NA]	53/125 (42,4%)	35,91 [18,82; NA]	1,41 [0,84; 2,34] p=0,1903	1,20 [0,91; 1,58] p=0,1899	8,50% [-4,10%; 21,10%] p=0,1880	1,11 [0,76; 1,60] p=0,5976
Stadium III	26/55 (47,3%)	33,25 [8,18; NA]	19/50 (38,0%)	NA [6,87; NA]	1,46 [0,67; 3,19] p=0,3399	1,24 [0,79; 1,95] p=0,3425	9,30% [-9,60%; 28,10%] p=0,3348	1,07 [0,59; 1,93] p=0,8320
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9845								
IgG	121/204 (59,3%)	11,89 [8,80; 17,68]	101/185 (54,6%)	10,61 [7,20; 18,82]	1,21 [0,81; 1,81] p=0,3483	1,09 [0,91; 1,29] p=0,3497	4,70% [-5,10%; 14,60%] p=0,3474	1,02 [0,79; 1,33] p=0,8576
Nicht-IgG	38/78 (48,7%)	20,37 [10,38; NA]	39/96 (40,6%)	40,15 [10,61; NA]	1,39 [0,76; 2,54] p=0,2865	1,20 [0,86; 1,67] p=0,2837	8,10% [-6,70%; 22,90%] p=0,2844	1,02 [0,65; 1,60] p=0,9256
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2988								
Hochrisiko	43/76 (56,6%)	12,68 [8,18; 36,73]	44/78 (56,4%)	9,27 [4,50; 14,75]	1,01 [0,53; 1,90] p=0,9832	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9832	0,20% [-15,50%; 15,80%] p=0,9832	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2556
Standardrisiko	140/264 (53,0%)	14,69 [10,19; 27,86]	126/266 (47,4%)	23,03 [10,94; NA]	1,25 [0,89; 1,76] p=0,1928	1,12 [0,94; 1,33] p=0,1933	5,70% [-2,80%;]	1,07 [0,84; 1,36] p=0,5976

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=0,1917	
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	10,60 [2,00; NA]	7/10 (70,0%)	3,84 [1,94; 6,67]	0,86 [0,15; 4,82] p=0,8638	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8597	-3,30% [-40,40%; 33,80%] p=0,8602	0,69 [0,26; 1,86] p=0,4617
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3673								
ECOG-PS 0	125/221 (56,6%)	12,62 [10,19; 17,84]	115/230 (50,0%)	11,76 [8,21; 40,74]	1,30 [0,90; 1,89] p=0,1632	1,13 [0,95; 1,34] p=0,1633	6,60% [-2,60%; 15,80%] p=0,1617	1,06 [0,83; 1,37] p=0,6324
ECOG-PS ≥1	68/134 (50,7%)	26,15 [9,69; NA]	62/124 (50,0%)	15,93 [7,82; 35,91]	1,03 [0,63; 1,68] p=0,9048	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9047	0,70% [-11,50%; 13,00%] p=0,9047	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4400
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6985								
≤65 kg	53/82 (64,6%)	12,48 [8,08; 15,80]	68/114 (59,6%)	10,88 [7,52; 15,93]	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4799	1,08 [0,87; 1,35] p=0,4747	5,00% [-8,70%; 18,70%] p=0,4763	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6339
>65 bis 85 kg	86/175 (49,1%)	18,56 [9,82; 42,65]	68/149 (45,6%)	18,07 [7,00; NA]	1,15 [0,74; 1,78] p=0,5295	1,08 [0,85; 1,36] p=0,5303	3,50% [-7,40%; 14,40%] p=0,5285	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9696
>85 kg	54/97 (55,7%)	16,23 [10,19; 46,92]	41/91 (45,1%)	46,62 [8,35; NA]	1,53 [0,86; 2,72] p=0,1468	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1501	10,60% [-3,60%; 24,80%] p=0,1435	1,16 [0,78; 1,75] p=0,4658
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0636								
<60 ml/min	17/32 (53,1%)	10,94 [7,16; NA]	11/30 (36,7%)	40,15 [4,01; NA]	1,96 [0,71; 5,41] p=0,1968	1,45 [0,82; 2,57] p=0,2038	16,50% [-8,00%;	1,08 [0,51; 2,31] p=0,8392

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
							40,90% p=0,1865	
60 bis <90 ml/min	92/147 (62,6%)	10,09 [7,39; 12,68]	70/140 (50,0%)	15,05 [8,12; 35,91]	1,67 [1,04; 2,68] p=0,0319	1,25 [1,02; 1,54] p=0,0340	12,60% [1,20%; 24,00%] p=0,0304	1,30 [0,95; 1,78] p=0,0968
≥90 ml/min	84/175 (48,0%)	30,95 [14,69; NA]	96/184 (52,2%)	11,76 [7,85; 39,56]	0,85 [0,56; 1,28] p=0,4298	0,92 [0,75; 1,13] p=0,4302	-4,20% [-14,50%; 6,20%] p=0,4288	0,79 [0,59; 1,05] p=0,1083
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6486								
normal	170/311 (54,7%)	13,63 [10,38; 22,18]	155/305 (50,8%)	13,63 [8,21; 27,86]	1,17 [0,85; 1,60] p=0,3399	1,08 [0,93; 1,25] p=0,3402	3,80% [-4,00%; 11,70%] p=0,3392	0,97 [0,78; 1,21] p=0,7920
beeinträchtigt	23/44 (52,3%)	14,29 [9,00; NA]	22/48 (45,8%)	14,36 [8,90; NA]	1,29 [0,57; 2,94] p=0,5393	1,14 [0,75; 1,73] p=0,5371	6,40% [-14,00%; 26,80%] p=0,5363	1,14 [0,64; 2,05] p=0,6573
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4799								
Europa	172/321 (53,6%)	14,98 [11,93; 25,73]	158/316 (50,0%)	15,05 [9,36; 31,67]	1,15 [0,85; 1,58] p=0,3660	1,07 [0,92; 1,25] p=0,3661	3,60% [-4,20%; 11,30%] p=0,3653	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7853
Australien	21/34 (61,8%)	9,23 [4,01; 42,65]	19/38 (50,0%)	10,61 [6,90; NA]	1,61 [0,63; 4,13] p=0,3193	1,24 [0,82; 1,87] p=0,3166	11,80% [-11,00%; 34,60%] p=0,3117	1,23 [0,66; 2,28] p=0,5210

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

Verträglichkeit

UE - Gesamtraten

Tabelle 4-15 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE – Gesamtraten*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	349/351 (99,4%)	0,26 [0,23; 0,26]	344/347 (99,1%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,51 [0,25; 9,12] p=0,6522	1,00 [0,99; 1,02] p=0,6507	0,30% [-1,00%; 1,50%] p=0,6512	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0602
Gesamt UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0216								
männlich	207/209 (99,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	201/202 (99,5%)	0,26 [0,26; 0,33]	0,52 [0,05; 5,72] p=0,5828	0,99 [0,98; 1,01] p=0,5804	-0,50% [-2,10%; 1,20%] p=0,5802	1,34 [1,10; 1,63] p=0,0038
weiblich	142/142 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,30]	143/145 (98,6%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,1573	1,40% [-0,50%; 3,30%] p=0,1544	0,90 [0,71; 1,14] p=0,3851
Gesamt UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4717								
<65 Jahre	256/258 (99,2%)	0,26 [0,23; 0,26]	257/260 (98,8%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,49 [0,25; 9,02] p=0,6597	1,00 [0,99; 1,02] p=0,6592	0,40% [-1,30%; 2,10%] p=0,6591	1,11 [0,93; 1,32] p=0,2543
≥65 Jahre	93/93 (100,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	87/87 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0716
Gesamt UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3067								

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
<50 Jahre	52/53 (98,1%)	0,26 [0,23; 0,49]	52/53 (98,1%)	0,20 [0,10; 0,26]	1,00 [0,06; 16,42] p=1,0000	1,00 [0,95; 1,05] p=1,0000	0,00% [-5,20%; 5,20%] p=1,0000	0,85 [0,58; 1,25] p=0,4072
50 bis <65 Jahre	204/205 (99,5%)	0,26 [0,20; 0,26]	205/207 (99,0%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,99 [0,18; 22,12] p=0,5684	1,00 [0,99; 1,02] p=0,5675	0,50% [-1,20%; 2,10%] p=0,5672	1,19 [0,98; 1,45] p=0,0818
≥65 Jahre	93/93 (100,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	87/87 (100,0%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,32 [0,98; 1,78] p=0,0716
Gesamt UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6106								
weiß	324/326 (99,4%)	0,26 [0,20; 0,26]	315/318 (99,1%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,54 [0,26; 9,30] p=0,6337	1,00 [0,99; 1,02] p=0,6344	0,30% [-1,00%; 1,70%] p=0,6343	1,15 [0,99; 1,35] p=0,0724
andere	25/25 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,36]	29/29 (100,0%)	0,26 [0,10; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,53; 1,59] p=0,7622
Gesamt UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1388								
Stadium I	181/183 (98,9%)	0,26 [0,20; 0,26]	175/176 (99,4%)	0,26 [0,20; 0,26]	0,52 [0,05; 5,75] p=0,5856	0,99 [0,98; 1,01] p=0,5829	-0,50% [-2,40%; 1,30%] p=0,5826	1,05 [0,86; 1,30] p=0,6173
Stadium II	114/114 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	119/121 (98,3%)	0,26 [0,16; 0,33]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,99; 1,04] p=0,1573	1,70% [-0,60%; 3,90%] p=0,1538	1,44 [1,10; 1,87] p=0,0078
Stadium III	54/54 (100,0%)	0,26 [0,07; 0,43]	49/49 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8206
Gesamt UE, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7688								

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
IgG	202/202 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	181/181 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,18 [0,96; 1,44] p=0,1158
Nicht-IgG	75/76 (98,7%)	0,21 [0,13; 0,26]	94/94 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,99 [0,96; 1,01] p=0,3173	-1,30% [-3,90%; 1,20%] p=0,3141	1,08 [0,79; 1,46] p=0,6283
Gesamt UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7032								
Hochrisiko	74/74 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,26]	74/75 (98,7%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3173	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3141	1,26 [0,90; 1,77] p=0,1720
Standardrisiko	260/262 (99,2%)	0,26 [0,20; 0,26]	260/262 (99,2%)	0,26 [NA; NA]	1,00 [0,14; 7,15] p=1,0000	1,00 [0,98; 1,01] p=1,0000	0,00% [-1,50%; 1,50%] p=1,0000	1,12 [0,94; 1,33] p=0,1973
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,53]	10/10 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,35; 1,82] p=0,5913
Gesamt UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9263								
ECOG-PS 0	217/218 (99,5%)	0,26 [0,20; 0,26]	222/224 (99,1%)	0,26 [0,20; 0,26]	1,96 [0,18; 21,72] p=0,5788	1,00 [0,99; 1,02] p=0,5768	0,40% [-1,10%; 2,00%] p=0,5766	1,13 [0,94; 1,37] p=0,1937
ECOG-PS ≥1	132/133 (99,2%)	0,26 [0,16; 0,26]	122/123 (99,2%)	0,26 [0,23; 0,30]	1,08 [0,07; 17,49] p=0,9558	1,00 [0,98; 1,02] p=0,9558	0,10% [-2,10%; 2,20%] p=0,9558	1,16 [0,91; 1,49] p=0,2304
Gesamt UE, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2653								
≤65 kg	82/82 (100,0%)	0,26 [0,26; 0,46]	110/113 (97,3%)	0,26 [0,16; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,03 [1,00; 1,06] p=0,0833	2,70% [-0,30%;]	0,90 [0,68; 1,20] p=0,4771

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
							5,60%] p=0,0792	
>65 bis 85 kg	172/174 (98,9%)	0,20 [0,16; 0,26]	145/145 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	NA [NA; NA] NA	0,99 [0,97; 1,00] p=0,1573	-1,10% [-2,70%; 0,40%] p=0,1549	1,23 [0,98; 1,54] p=0,0671
>85 kg	95/95 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	89/89 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,27 [0,94; 1,70] p=0,1129
Gesamt UE, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7862								
<60 ml/min	31/31 (100,0%)	0,20 [0,03; 0,26]	27/27 (100,0%)	0,26 [0,07; 0,30]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,54; 1,56] p=0,7487
60 bis <90 ml/min	146/146 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,26]	138/139 (99,3%)	0,23 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,02] p=0,3173	0,70% [-0,70%; 2,10%] p=0,3156	1,17 [0,93; 1,49] p=0,1837
≥90 ml/min	172/174 (98,9%)	0,26 [0,23; 0,36]	179/181 (98,9%)	0,26 [0,26; 0,33]	0,96 [0,13; 6,90] p=0,9684	1,00 [0,98; 1,02] p=0,9684	0,00% [-2,20%; 2,20%] p=0,9684	1,12 [0,91; 1,38] p=0,2903
Gesamt UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9921								
normal	308/309 (99,7%)	0,26 [0,20; 0,26]	297/300 (99,0%)	0,26 [NA; NA]	3,11 [0,32; 30,08] p=0,3020	1,01 [0,99; 1,02] p=0,3056	0,70% [-0,60%; 2,00%] p=0,3048	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1063
beeinträchtigt	41/42 (97,6%)	0,26 [0,10; 0,30]	47/47 (100,0%)	0,20 [0,10; 0,30]	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,93; 1,02] p=0,3173	-2,40% [-7,00%; 2,20%] p=0,3115	1,23 [0,80; 1,90] p=0,3425
Gesamt UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6738								

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
Europa	315/317 (99,4%)	0,26 [0,23; 0,26]	306/309 (99,0%)	0,26 [NA; NA]	1,54 [0,26; 9,30] p=0,6331	1,00 [0,99; 1,02] p=0,6338	0,30% [-1,10%; 1,70%] p=0,6337	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0708
Australien	34/34 (100,0%)	0,18 [0,07; 0,26]	38/38 (100,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,09 [0,68; 1,75] p=0,7173
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	323/351 (92,0%)	1,02 [0,72; 1,51]	298/347 (85,9%)	4,67 [3,25; 5,42]	1,90 [1,16; 3,11] p=0,0096	1,07 [1,02; 1,13] p=0,0099	6,10% [1,50%; 10,80%] p=0,0092	1,36 [1,16; 1,59] p=0,0002
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6409								
männlich	189/209 (90,4%)	1,31 [0,72; 1,87]	171/202 (84,7%)	5,03 [3,75; 6,11]	1,71 [0,94; 3,12] p=0,0761	1,07 [0,99; 1,15] p=0,0781	5,80% [-0,60%; 12,10%] p=0,0756	1,39 [1,13; 1,71] p=0,0020
weiblich	134/142 (94,4%)	0,95 [0,72; 1,77]	127/145 (87,6%)	3,02 [1,68; 5,45]	2,37 [1,00; 5,65] p=0,0458	1,08 [1,00; 1,16] p=0,0461	6,80% [0,20%; 13,40%] p=0,0432	1,32 [1,04; 1,69] p=0,0240
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3544								
<65 Jahre	233/258 (90,3%)	1,48 [0,92; 2,43]	220/260 (84,6%)	5,13 [4,24; 5,82]	1,70 [0,99; 2,89] p=0,0507	1,07 [1,00; 1,14] p=0,0511	5,70% [0,00%; 11,40%] p=0,0494	1,32 [1,10; 1,59] p=0,0034
≥65 Jahre	90/93 (96,8%)	0,72 [0,49; 1,15]	78/87 (89,7%)	1,84 [0,82; 4,63]	3,46 [0,91; 13,24] p=0,0564	1,08 [1,00; 1,17] p=0,0627	7,10% [-0,20%; 14,50%] p=0,0572	1,55 [1,14; 2,10] p=0,0053

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, Interaktion: p=0,6135								
<50 Jahre	45/53 (84,9%)	5,32 [1,48; 5,82]	42/53 (79,2%)	6,11 [2,79; 9,72]	1,47 [0,54; 4,02] p=0,4496	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4488	5,70% [-8,90%; 20,20%] p=0,4462	1,23 [0,81; 1,87] p=0,3379
50 bis <65 Jahre	188/205 (91,7%)	0,95 [0,72; 1,97]	178/207 (86,0%)	4,86 [3,29; 5,58]	1,80 [0,96; 3,39] p=0,0658	1,07 [1,00; 1,14] p=0,0662	5,70% [-0,30%; 11,80%] p=0,0640	1,35 [1,10; 1,66] p=0,0045
≥65 Jahre	90/93 (96,8%)	0,72 [0,49; 1,15]	78/87 (89,7%)	1,84 [0,82; 4,63]	3,46 [0,91; 13,24] p=0,0564	1,08 [1,00; 1,17] p=0,0627	7,10% [-0,20%; 14,50%] p=0,0572	1,55 [1,14; 2,10] p=0,0053
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8924								
weiß	300/326 (92,0%)	1,13 [0,76; 1,64]	270/318 (84,9%)	4,67 [3,02; 5,42]	2,05 [1,24; 3,40] p=0,0047	1,08 [1,02; 1,15] p=0,0051	7,10% [2,20%; 12,00%] p=0,0045	1,37 [1,16; 1,61] p=0,0002
andere	23/25 (92,0%)	0,72 [0,66; 2,53]	28/29 (96,6%)	4,43 [0,59; 6,90]	0,41 [0,04; 4,82] p=0,4707	0,95 [0,83; 1,09] p=0,4816	-4,60% [-17,10%; 8,00%] p=0,4767	1,44 [0,82; 2,53] p=0,2043
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8860								
Stadium I	165/183 (90,2%)	1,51 [0,99; 3,25]	145/176 (82,4%)	5,52 [4,67; 7,75]	1,96 [1,05; 3,65] p=0,0321	1,09 [1,01; 1,19] p=0,0340	7,80% [0,70%; 14,90%] p=0,0316	1,42 [1,13; 1,77] p=0,0023
Stadium II	107/114 (93,9%)	0,72 [0,72; 1,12]	108/121 (89,3%)	2,99 [1,51; 5,36]	1,84 [0,71; 4,79] p=0,2072	1,05 [0,97; 1,14] p=0,2042	4,60% [-2,50%; 11,70%] p=0,2013	1,34 [1,02; 1,75] p=0,0336

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 III	51/54 (94,4%)	0,72 [0,49; 3,02]	44/49 (89,8%)	0,95 [0,49; 4,43]	1,93 [0,44; 8,55] p=0,3810	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3873	4,60% [-5,80%; 15,10%] p=0,3832	1,22 [0,81; 1,83] p=0,3437
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0615								
IgG	193/202 (95,5%)	1,03 [0,72; 1,48]	153/181 (84,5%)	4,53 [2,76; 5,82]	3,92 [1,80; 8,56] p=0,0003	1,13 [1,05; 1,21] p=0,0005	11,00% [5,00%; 17,00%] p=0,0003	1,45 [1,17; 1,80] p=0,0006
Nicht-IgG	65/76 (85,5%)	1,40 [0,72; 5,32]	85/94 (90,4%)	2,88 [1,28; 5,39]	0,63 [0,24; 1,60] p=0,3257	0,95 [0,84; 1,06] p=0,3361	-4,90% [-14,80%; 5,00%] p=0,3319	1,00 [0,73; 1,39] p=0,9786
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5926								
Hochrisiko	68/74 (91,9%)	0,72 [0,49; 0,95]	66/75 (88,0%)	5,13 [1,84; 8,41]	1,54 [0,52; 4,58] p=0,4314	1,04 [0,94; 1,16] p=0,4303	3,90% [-5,70%; 13,50%] p=0,4284	1,60 [1,14; 2,26] p=0,0071
Standardrisiko	242/262 (92,4%)	1,40 [0,92; 1,87]	225/262 (85,9%)	4,43 [2,79; 5,52]	1,99 [1,12; 3,53] p=0,0172	1,08 [1,01; 1,14] p=0,0177	6,50% [1,20%; 11,80%] p=0,0165	1,33 [1,11; 1,60] p=0,0021
Unbestimmt	13/15 (86,7%)	6,44 [0,49; 12,91]	7/10 (70,0%)	6,57 [0,07; 42,41]	2,79 [0,37; 20,82] p=0,3173	1,24 [0,79; 1,95] p=0,3541	16,70% [-16,50%; 49,90%] p=0,3252	1,29 [0,51; 3,28] p=0,5848
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4791								
ECOG-PS 0	198/218 (90,8%)	1,40 [0,92; 1,97]	185/224 (82,6%)	5,16 [4,07; 6,41]	2,09 [1,17; 3,71] p=0,0110	1,10 [1,02; 1,18] p=0,0112	8,20% [2,00%; 14,50%] p=0,0101	1,42 [1,16; 1,74] p=0,0006

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	125/133 (94,0%)	0,72 [0,72; 1,41]	113/123 (91,9%)	2,76 [0,95; 5,06]	1,38 [0,53; 3,63] p=0,5093	1,02 [0,96; 1,09] p=0,5113	2,10% [-4,20%; 8,40%] p=0,5103	1,25 [0,97; 1,61] p=0,0889
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4673								
≤65 kg	78/82 (95,1%)	0,72 [0,72; 1,31]	97/113 (85,8%)	4,27 [1,87; 6,41]	3,22 [1,03; 10,01] p=0,0354	1,11 [1,01; 1,21] p=0,0246	9,30% [1,30%; 17,20%] p=0,0220	1,61 [1,19; 2,18] p=0,0019
>65 bis 85 kg	157/174 (90,2%)	1,46 [0,92; 3,48]	120/145 (82,8%)	5,29 [2,99; 7,85]	1,92 [0,99; 3,72] p=0,0498	1,09 [1,00; 1,19] p=0,0568	7,50% [-0,10%; 15,00%] p=0,0530	1,36 [1,07; 1,73] p=0,0117
>85 kg	88/95 (92,6%)	1,05 [0,72; 1,64]	81/89 (91,0%)	4,40 [1,94; 5,42]	1,24 [0,43; 3,58] p=0,6889	1,02 [0,93; 1,11] p=0,6892	1,60% [-6,30%; 9,60%] p=0,6889	1,22 [0,90; 1,65] p=0,1971
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0058								
<60 ml/min	29/31 (93,5%)	1,38 [0,49; 4,17]	26/27 (96,3%)	0,76 [0,43; 1,87]	0,56 [0,05; 6,51] p=0,6403	0,97 [0,86; 1,09] p=0,6318	-2,70% [-14,00%; 8,50%] p=0,6307	0,73 [0,43; 1,25] p=0,2546
60 bis <90 ml/min	140/146 (95,9%)	0,72 [0,72; 0,95]	115/139 (82,7%)	5,03 [2,53; 8,44]	4,87 [1,93; 12,32] p=0,0003	1,16 [1,07; 1,26] p=0,0005	13,20% [6,10%; 20,20%] p=0,0003	1,71 [1,33; 2,20] p<0,0001
≥90 ml/min	154/174 (88,5%)	1,77 [0,99; 2,79]	157/181 (86,7%)	5,13 [3,48; 5,82]	1,18 [0,63; 2,22] p=0,6143	1,02 [0,94; 1,10] p=0,6135	1,80% [-5,10%; 8,60%] p=0,6133	1,24 [0,99; 1,55] p=0,0569
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6706								

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
normal	286/309 (92,6%)	1,05 [0,76; 1,61]	259/300 (86,3%)	4,67 [3,25; 5,58]	1,97 [1,15; 3,37] p=0,0124	1,07 [1,01; 1,13] p=0,0131	6,20% [1,40%; 11,10%] p=0,0122	1,35 [1,14; 1,60] p=0,0005
beeinträchtigt	37/42 (88,1%)	0,82 [0,69; 2,20]	39/47 (83,0%)	4,40 [0,92; 8,80]	1,52 [0,46; 5,06] p=0,4975	1,06 [0,90; 1,26] p=0,4920	5,10% [-9,40%; 19,70%] p=0,4903	1,46 [0,92; 2,33] p=0,1081
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9745								
Europa	291/317 (91,8%)	0,99 [0,72; 1,48]	264/309 (85,4%)	4,67 [2,99; 5,62]	1,91 [1,15; 3,18] p=0,0122	1,07 [1,01; 1,14] p=0,0129	6,40% [1,40%; 11,30%] p=0,0119	1,37 [1,16; 1,62] p=0,0002
Australien	32/34 (94,1%)	1,46 [0,49; 4,83]	34/38 (89,5%)	4,40 [0,49; 5,62]	1,88 [0,32; 10,99] p=0,4797	1,05 [0,92; 1,21] p=0,4713	4,60% [-7,90%; 17,20%] p=0,4687	1,33 [0,81; 2,17] p=0,2531
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	200/351 (57,0%)	26,81 [19,15; 36,63]	171/347 (49,3%)	40,51 [25,36; NA]	1,36 [1,01; 1,84] p=0,0423	1,16 [1,00; 1,33] p=0,0428	7,60% [0,30%; 15,00%] p=0,0412	1,14 [0,93; 1,40] p=0,2172
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7255								
männlich	124/209 (59,3%)	20,99 [12,68; 35,94]	109/202 (54,0%)	27,96 [13,67; 44,12]	1,25 [0,84; 1,84] p=0,2726	1,10 [0,93; 1,30] p=0,2734	5,40% [-4,20%; 14,90%] p=0,2715	1,12 [0,86; 1,45] p=0,3964
weiblich	76/142 (53,5%)	33,35 [24,87; NA]	62/145 (42,8%)	NA [36,44; NA]	1,54 [0,97; 2,46] p=0,0686	1,25 [0,98; 1,60] p=0,0700	10,80% [-0,70%; NA] p=0,2871	1,20 [0,86; 1,68] p=0,2871

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
							22,30% p=0,0665	
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1358								
<65 Jahre	135/258 (52,3%)	35,94 [26,81; NA]	122/260 (46,9%)	47,24 [25,50; NA]	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2193	1,11 [0,94; 1,33] p=0,2196	5,40% [-3,20%; 14,00%] p=0,2182	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7019
≥65 Jahre	65/93 (69,9%)	5,85 [2,27; 13,50]	49/87 (56,3%)	27,34 [6,21; NA]	1,80 [0,97; 3,32] p=0,0597	1,24 [0,99; 1,56] p=0,0636	13,60% [-0,40%; 27,60%] p=0,0572	1,46 [1,01; 2,12] p=0,0447
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2449								
<50 Jahre	23/53 (43,4%)	NA [32,62; NA]	17/53 (32,1%)	NA [42,55; NA]	1,62 [0,73; 3,59] p=0,2315	1,35 [0,82; 2,23] p=0,2342	11,30% [-7,00%; 29,60%] p=0,2261	1,29 [0,69; 2,42] p=0,4243
50 bis <65 Jahre	112/205 (54,6%)	32,59 [21,03; 47,67]	105/207 (50,7%)	37,09 [17,64; NA]	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4274	1,08 [0,90; 1,29] p=0,4272	3,90% [-5,70%; 13,50%] p=0,4264	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9557
≥65 Jahre	65/93 (69,9%)	5,85 [2,27; 13,50]	49/87 (56,3%)	27,34 [6,21; NA]	1,80 [0,97; 3,32] p=0,0597	1,24 [0,99; 1,56] p=0,0636	13,60% [-0,40%; 27,60%] p=0,0572	1,46 [1,01; 2,12] p=0,0447
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3317								
weiß	188/326 (57,7%)	26,35 [18,37; 35,94]	154/318 (48,4%)	42,55 [27,34; NA]	1,45 [1,06; 1,98] p=0,0189	1,19 [1,03; 1,38] p=0,0196	9,20% [1,60%; 16,90%] p=0,0183	1,19 [0,96; 1,47] p=0,1179
andere	12/25 (48,0%)	NA [1,64; NA]	17/29 (58,6%)	11,86 [4,43; NA]	0,65 [0,22; 1,92] p=0,4394	0,82 [0,49; 1,36] p=0,4423	-10,60% [-37,20%; p=0,0572]	0,87 [0,41; 1,82] p=0,7110

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=0,4330	
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9100								
Stadium I	98/183 (53,6%)	36,63 [24,54; NA]	80/176 (45,5%)	NA [25,23; NA]	1,38 [0,91; 2,10] p=0,1256	1,18 [0,95; 1,45] p=0,1273	8,10% [-2,20%; 18,40%] p=0,1238	1,18 [0,88; 1,58] p=0,2764
Stadium II	67/114 (58,8%)	20,99 [11,04; 34,73]	63/121 (52,1%)	36,44 [15,84; 47,24]	1,31 [0,78; 2,20] p=0,3025	1,13 [0,90; 1,42] p=0,3017	6,70% [-6,00%; 19,40%] p=0,3001	1,08 [0,76; 1,52] p=0,6765
Stadium III	35/54 (64,8%)	16,43 [3,42; 25,13]	28/49 (57,1%)	11,89 [4,43; NA]	1,38 [0,62; 3,06] p=0,4272	1,13 [0,83; 1,55] p=0,4289	7,70% [-11,10%; 26,50%] p=0,4243	1,21 [0,74; 2,00] p=0,4440
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7275								
IgG	118/202 (58,4%)	25,86 [18,92; 38,83]	90/181 (49,7%)	36,44 [13,93; NA]	1,42 [0,95; 2,13] p=0,0886	1,18 [0,97; 1,42] p=0,0914	8,70% [-1,30%; 18,70%] p=0,0873	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5194
Nicht-IgG	39/76 (51,3%)	32,76 [12,91; NA]	47/94 (50,0%)	36,07 [14,75; NA]	1,05 [0,58; 1,93] p=0,8649	1,03 [0,76; 1,38] p=0,8644	1,30% [-13,80%; 16,40%] p=0,8645	1,00 [0,66; 1,54] p=0,9839
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1845								
Hochrisiko	46/74 (62,2%)	17,12 [5,29; 35,94]	33/75 (44,0%)	NA [17,64; NA]	2,09 [1,09; 4,02] p=0,0269	1,41 [1,03; 1,93] p=0,0295	18,20% [2,40%; 33,90%] p=0,0239	1,57 [1,00; 2,45] p=0,0499
Standardrisiko	145/262 (55,3%)	31,34 [21,03; 43,63]	135/262 (51,5%)	37,09 [18,46; NA]	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3816	1,07 [0,92; 1,26] p=0,3816	3,80% [-4,70%;]	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7633

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
							12,40% p=0,3808	
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	22,77 [2,27; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,07; NA]	3,50 [0,64; 19,20] p=0,1495	2,00 [0,71; 5,62] p=0,1884	30,00% [-7,70%; 67,70%] p=0,1188	1,76 [0,47; 6,51] p=0,3983
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3569								
ECOG-PS 0	117/218 (53,7%)	33,31 [17,45; NA]	99/224 (44,2%)	NA [36,07; NA]	1,46 [1,01; 2,13] p=0,0466	1,21 [1,00; 1,47] p=0,0474	9,50% [0,20%; 18,80%] p=0,0454	1,24 [0,94; 1,61] p=0,1223
ECOG-PS ≥1	83/133 (62,4%)	23,13 [13,57; 33,35]	72/123 (58,5%)	20,53 [6,64; 40,51]	1,18 [0,71; 1,94] p=0,5276	1,07 [0,87; 1,30] p=0,5280	3,90% [-8,10%; 15,90%] p=0,5268	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9426
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8485								
≤65 kg	36/82 (43,9%)	NA [33,91; NA]	44/113 (38,9%)	NA [39,00; NA]	1,23 [0,69; 2,19] p=0,4877	1,13 [0,81; 1,58] p=0,4845	5,00% [-9,00%; 19,00%] p=0,4873	1,02 [0,66; 1,59] p=0,9170
>65 bis 85 kg	100/174 (57,5%)	25,13 [14,26; 34,07]	72/145 (49,7%)	40,51 [18,46; NA]	1,37 [0,88; 2,13] p=0,1638	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1680	7,80% [-3,10%; 18,80%] p=0,1623	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2701
>85 kg	64/95 (67,4%)	16,62 [5,65; 32,76]	55/89 (61,8%)	8,84 [5,36; 27,96]	1,28 [0,70; 2,34] p=0,4308	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4316	5,60% [-8,20%; 19,40%] p=0,4293	1,06 [0,74; 1,52] p=0,7512
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5415								
<60 ml/min	23/31 (74,2%)	5,29 [1,45; 26,35]	15/27 (55,6%)	14,75 [4,07; NA]	2,30 [0,76; 6,95] p=0,1398	1,33 [0,90; 1,99] p=0,1523	18,60% [-5,60%;]	1,56 [0,81; 2,99] p=0,1841

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
							42,90% p=0,1321	
60 bis <90 ml/min	78/146 (53,4%)	29,24 [15,70; NA]	61/139 (43,9%)	NA [30,42; NA]	1,47 [0,92; 2,34] p=0,1079	1,22 [0,96; 1,55] p=0,1103	9,50% [-2,00%; 21,10%] p=0,1056	1,18 [0,85; 1,65] p=0,3265
≥90 ml/min	99/174 (56,9%)	32,62 [20,99; 43,63]	95/181 (52,5%)	34,69 [14,92; NA]	1,20 [0,79; 1,82] p=0,4047	1,08 [0,90; 1,31] p=0,4042	4,40% [-5,90%; 14,80%] p=0,4035	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6282
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3575								
normal	178/309 (57,6%)	25,86 [18,37; 35,94]	146/300 (48,7%)	40,58 [25,50; NA]	1,43 [1,04; 1,97] p=0,0272	1,18 [1,02; 1,38] p=0,0281	8,90% [1,00%; 16,80%] p=0,0265	1,19 [0,96; 1,48] p=0,1148
beeinträchtigt	22/42 (52,4%)	32,59 [11,43; NA]	25/47 (53,2%)	18,46 [7,75; NA]	0,97 [0,42; 2,23] p=0,9394	0,98 [0,66; 1,46] p=0,9391	-0,80% [-21,60%; 20,00%] p=0,9390	0,90 [0,50; 1,59] p=0,7036
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2247								
Europa	174/317 (54,9%)	31,34 [21,26; 43,63]	142/309 (46,0%)	47,24 [36,07; NA]	1,43 [1,04; 1,96] p=0,0255	1,19 [1,02; 1,40] p=0,0263	8,90% [1,10%; 16,70%] p=0,0248	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0948
Australien	26/34 (76,5%)	5,83 [2,50; 32,62]	29/38 (76,3%)	5,37 [2,20; 10,51]	1,01 [0,34; 3,00] p=0,9878	1,00 [0,78; 1,30] p=0,9877	0,20% [-19,50%; 19,80%] p=0,9877	0,85 [0,50; 1,45] p=0,5434
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								

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
Gesamt	116/351 (33,0%)	NA [NA; NA]	104/347 (30,0%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,83; 1,59] p=0,3920	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3908	3,00% [-3,90%; 9,90%] p=0,3901	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8340
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5252								
männlich	75/209 (35,9%)	NA [NA; NA]	64/202 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,80; 1,82] p=0,3686	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3691	4,20% [-4,90%; 13,30%] p=0,3673	1,12 [0,80; 1,56] p=0,5009
weiblich	41/142 (28,9%)	NA [NA; NA]	40/145 (27,6%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,64; 1,78] p=0,8089	1,05 [0,72; 1,51] p=0,8086	1,30% [-9,10%; 11,70%] p=0,8086	0,92 [0,60; 1,43] p=0,7123
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0957								
<65 Jahre	77/258 (29,8%)	NA [NA; NA]	59/260 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,98; 2,15] p=0,0646	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0660	7,20% [-0,40%; 14,70%] p=0,0635	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2197
≥65 Jahre	39/93 (41,9%)	NA [30,88; NA]	45/87 (51,7%)	38,77 [28,55; NA]	0,67 [0,37; 1,21] p=0,1896	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1899	-9,80% [-24,30%; 4,70%] p=0,1864	0,78 [0,51; 1,20] p=0,2523
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2097								
<50 Jahre	13/53 (24,5%)	NA [NA; NA]	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,69; 4,86] p=0,2253	1,63 [0,73; 3,60] p=0,2308	9,40% [-5,60%; 24,50%] p=0,2198	1,59 [0,66; 3,83] p=0,3047
50 bis <65 Jahre	64/205 (31,2%)	NA [NA; NA]	51/207 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,90; 2,14] p=0,1369	1,27 [0,93; 1,73] p=0,1383	6,60% [-2,10%; 15,20%] p=0,1355	1,18 [0,82; 1,70] p=0,3812

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 Jahre	39/93 (41,9%)	NA [30,88; NA]	45/87 (51,7%)	38,77 [28,55; NA]	0,67 [0,37; 1,21] p=0,1896	0,81 [0,59; 1,11] p=0,1899	-9,80% [-24,30%; 4,70%] p=0,1864	0,78 [0,51; 1,20] p=0,2523
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3949								
weiß	106/326 (32,5%)	NA [NA; NA]	96/318 (30,2%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5250	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5249	2,30% [-4,80%; 9,50%] p=0,5244	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9443
andere	10/25 (40,0%)	NA [22,93; NA]	8/29 (27,6%)	NA [29,70; NA]	1,75 [0,56; 5,48] p=0,3391	1,45 [0,68; 3,10] p=0,3382	12,40% [-12,80%; 37,60%] p=0,3337	1,52 [0,60; 3,87] p=0,3754
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7469								
Stadium I	58/183 (31,7%)	NA [NA; NA]	50/176 (28,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,74; 1,84] p=0,4981	1,12 [0,81; 1,53] p=0,4982	3,30% [-6,20%; 12,80%] p=0,4970	1,10 [0,75; 1,60] p=0,6270
Stadium II	40/114 (35,1%)	NA [NA; NA]	36/121 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,74; 2,21] p=0,3832	1,18 [0,81; 1,71] p=0,3829	5,30% [-6,60%; 17,30%] p=0,3820	1,06 [0,67; 1,66] p=0,8090
Stadium III	18/54 (33,3%)	NA [46,03; NA]	18/49 (36,7%)	NA [38,34; NA]	0,86 [0,38; 1,94] p=0,7190	0,91 [0,54; 1,54] p=0,7176	-3,40% [-21,80%; 15,00%] p=0,7178	0,83 [0,43; 1,60] p=0,5870
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8045								
IgG	62/202 (30,7%)	NA [NA; NA]	54/181 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8553	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8552	0,90% [-8,40%; 10,10%] p=0,8550	0,92 [0,64; 1,32] p=0,6370

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
Nicht-IgG	22/76 (28,9%)	NA [NA; NA]	30/94 (31,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,45; 1,68] p=0,6772	0,91 [0,57; 1,44] p=0,6773	-3,00% [-16,90%; 10,90%] p=0,6753	0,86 [0,49; 1,48] p=0,5787
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5207								
Hochrisiko	24/74 (32,4%)	NA [47,21; NA]	20/75 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,65; 2,67] p=0,4420	1,22 [0,74; 2,00] p=0,4420	5,80% [-8,90%; 20,40%] p=0,4397	1,22 [0,68; 2,22] p=0,5061
Standardrisiko	87/262 (33,2%)	NA [NA; NA]	83/262 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7092	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7090	1,50% [-6,50%; 9,50%] p=0,7089	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8997
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [11,83; NA]	1/10 (10,0%)	NA [6,21; NA]	4,50 [0,44; 46,17] p=0,1898	3,33 [0,46; 24,44] p=0,2362	23,30% [-6,90%; 53,60%] p=0,1305	2,79 [0,33; 23,99] p=0,3496
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2033								
ECOG-PS 0	65/218 (29,8%)	NA [NA; NA]	68/224 (30,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,65; 1,46] p=0,9015	0,98 [0,74; 1,30] p=0,9014	-0,50% [-9,10%; 8,00%] p=0,9014	0,91 [0,65; 1,28] p=0,6015
ECOG-PS ≥1	51/133 (38,3%)	NA [47,21; NA]	36/123 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,89; 2,54] p=0,1263	1,31 [0,92; 1,86] p=0,1294	9,10% [-2,50%; 20,60%] p=0,1228	1,28 [0,83; 1,96] p=0,2584
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1272								
≤65 kg	18/82 (22,0%)	NA [NA; NA]	32/113 (28,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,37; 1,38] p=0,3160	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3206	-6,40% [-18,60%; 5,90%] p=0,3070	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1217

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 bis 85 kg	63/174 (36,2%)	NA [NA; NA]	42/145 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,87; 2,23] p=0,1712	1,25 [0,91; 1,73] p=0,1748	7,20% [-3,00%; 17,50%] p=0,1670	1,31 [0,89; 1,94] p=0,1743
>85 kg	35/95 (36,8%)	NA [NA; NA]	30/89 (33,7%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,63; 2,10] p=0,6576	1,09 [0,74; 1,62] p=0,6572	3,10% [-10,70%; 16,90%] p=0,6563	1,00 [0,61; 1,63] p=0,9967
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7220								
<60 ml/min	15/31 (48,4%)	NA [12,09; NA]	14/27 (51,9%)	40,58 [5,45; NA]	0,87 [0,31; 2,44] p=0,7941	0,93 [0,56; 1,56] p=0,7920	-3,50% [-29,20%; 22,30%] p=0,7922	0,85 [0,41; 1,75] p=0,6531
60 bis <90 ml/min	47/146 (32,2%)	NA [NA; NA]	41/139 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,69; 1,88] p=0,6231	1,09 [0,77; 1,55] p=0,6229	2,70% [-8,00%; 13,40%] p=0,6221	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8576
≥90 ml/min	54/174 (31,0%)	NA [NA; NA]	49/181 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,77; 1,92] p=0,4115	1,15 [0,83; 1,59] p=0,4114	4,00% [-5,50%; 13,40%] p=0,4108	1,15 [0,78; 1,69] p=0,4886
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3258								
normal	103/309 (33,3%)	NA [NA; NA]	95/300 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,77; 1,51] p=0,6609	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6608	1,70% [-5,80%; 9,10%] p=0,6606	0,99 [0,75; 1,31] p=0,9594
beeinträchtigt	13/42 (31,0%)	NA [38,57; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,71; 5,03] p=0,2001	1,62 [0,77; 3,39] p=0,2040	11,80% [-6,10%; 29,70%] p=0,1973	1,55 [0,66; 3,64] p=0,3091
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5466								

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
Europa	102/317 (32,2%)	NA [NA; NA]	87/309 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,86; 1,70] p=0,2736	1,14 [0,90; 1,45] p=0,2742	4,00% [-3,20%; 11,20%] p=0,2725	1,08 [0,81; 1,44] p=0,5892
Australien	14/34 (41,2%)	NA [12,91; NA]	17/38 (44,7%)	NA [18,53; NA]	0,86 [0,34; 2,20] p=0,7623	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7613	-3,60% [-26,40%; 19,30%] p=0,7604	0,87 [0,43; 1,76] p=0,6968
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/351 (8,8%)	NA [NA; NA]	74/347 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,22; 0,55] p<0,0001	0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001	-12,50% [-17,70%; -7,30%] p<0,0001	0,34 [0,22; 0,51] p<0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8435								
männlich	16/209 (7,7%)	NA [NA; NA]	40/202 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,18; 0,62] p=0,0003	0,39 [0,22; 0,67] p=0,0007	-12,10% [-18,70%; -5,60%] p=0,0003	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0002
weiblich	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	34/145 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,20; 0,74] p=0,0038	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0054	-12,90% [-21,40%; -4,30%] p=0,0031	0,36 [0,20; 0,67] p=0,0011
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4232								
<65 Jahre	19/258 (7,4%)	NA [NA; NA]	39/260 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,25; 0,80] p=0,0059	0,49 [0,29; 0,83] p=0,0074	-7,60% [-13,00%; -2,30%] p=0,0054	0,40 [0,23; 0,69] p=0,0011
≥65 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	35/87 (40,2%)	NA [40,58; NA]	0,22 [0,10; 0,46] p<0,0001	0,32 [0,18; 0,58] p=0,0001	-27,30% [-39,70%; -] p=0,0002	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0002

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
							15,00%] p<0,0001	
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6487								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,60] p=0,1432	0,33 [0,07; 1,58] p=0,1660	-7,50% [-17,50%; 2,40%] p=0,1373	0,27 [0,05; 1,33] p=0,1067
50 bis <65 Jahre	17/205 (8,3%)	NA [NA; NA]	33/207 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,26; 0,89] p=0,0176	0,52 [0,30; 0,90] p=0,0204	-7,60% [-13,90%; - 1,40%] p=0,0165	0,42 [0,23; 0,76] p=0,0039
≥65 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	35/87 (40,2%)	NA [40,58; NA]	0,22 [0,10; 0,46] p<0,0001	0,32 [0,18; 0,58] p=0,0001	-27,30% [-39,70%; - 15,00%] p<0,0001	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0002
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7687								
weiß	29/326 (8,9%)	NA [NA; NA]	67/318 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,23; 0,58] p<0,0001	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001	-12,20% [-17,60%; - 6,70%] p<0,0001	0,35 [0,23; 0,55] p<0,0001
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,05; 1,46] p=0,1160	0,33 [0,08; 1,45] p=0,1430	-16,10% [-35,00%; - 2,70%] p=0,0935	0,27 [0,06; 1,29] p=0,1008
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5658								
Stadium I	10/183 (5,5%)	NA [NA; NA]	33/176 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,12; 0,53] p=0,0001	0,29 [0,15; 0,57] p=0,0004	-13,30% [-19,90%; - 6,60%] p<0,0001	0,26 [0,13; 0,53] p=0,0002
Stadium II	15/114 (13,2%)	NA [NA; NA]	29/121 (24,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,24; 0,95] p=0,0341	0,55 [0,31; 0,97] p=0,0387	-10,80% [-20,60%; -	0,42 [0,23; 0,79] p=0,0066

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=0,0309	
Stadium III	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,13; 1,12] p=0,0756	0,45 [0,18; 1,12] p=0,0854	-13,40% [-28,00%; 1,30%] p=0,0739	0,39 [0,15; 1,05] p=0,0619
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6500								
IgG	19/202 (9,4%)	NA [NA; NA]	39/181 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,21; 0,68] p=0,0010	0,44 [0,26; 0,73] p=0,0015	-12,10% [-19,40%; - 4,90%] p=0,0010	0,34 [0,20; 0,59] p=0,0001
Nicht-IgG	5/76 (6,6%)	NA [NA; NA]	20/94 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,09; 0,73] p=0,0073	0,31 [0,12; 0,79] p=0,0136	-14,70% [-24,70%; - 4,70%] p=0,0039	0,27 [0,10; 0,71] p=0,0086
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9517								
Hochrisiko	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	12/75 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,14] p=0,0770	0,42 [0,16; 1,14] p=0,0887	-9,20% [-19,30%; 0,80%] p=0,0722	0,37 [0,13; 1,05] p=0,0626
Standardrisiko	24/262 (9,2%)	NA [NA; NA]	62/262 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,20; 0,54] p<0,0001	0,39 [0,25; 0,60] p<0,0001	-14,50% [-20,70%; - 8,30%] p<0,0001	0,32 [0,20; 0,52] p<0,0001
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7254								
ECOG-PS 0	18/218 (8,3%)	NA [NA; NA]	47/224 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0002	0,39 [0,24; 0,66] p=0,0003	-12,70% [-19,20%; -	0,33 [0,19; 0,57] p<0,0001

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
							6,30%] p=0,0001	
ECOG-PS ≥1	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	27/123 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,19; 0,79] p=0,0075	0,45 [0,24; 0,82] p=0,0099	-12,20% [-21,10%; - 3,30%] p=0,0072	0,38 [0,20; 0,73] p=0,0041
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3719								
≤65 kg	5/82 (6,1%)	NA [NA; NA]	25/113 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,08; 0,63] p=0,0023	0,28 [0,11; 0,69] p=0,0059	-16,00% [-25,30%; - 6,80%] p=0,0007	0,21 [0,08; 0,56] p=0,0018
>65 bis 85 kg	18/174 (10,3%)	NA [NA; NA]	29/145 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,24; 0,87] p=0,0156	0,52 [0,30; 0,89] p=0,0178	-9,70% [-17,60%; - 1,70%] p=0,0170	0,46 [0,25; 0,82] p=0,0091
>85 kg	8/95 (8,4%)	NA [NA; NA]	20/89 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,13; 0,76] p=0,0082	0,38 [0,17; 0,81] p=0,0122	-14,10% [-24,40%; - 3,70%] p=0,0076	0,32 [0,14; 0,71] p=0,0058
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7303								
<60 ml/min	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	10/27 (37,0%)	NA [19,42; NA]	0,41 [0,13; 1,33] p=0,1363	0,52 [0,22; 1,25] p=0,1441	-17,70% [-40,60%; - 5,20%] p=0,1305	0,40 [0,14; 1,11] p=0,0779
60 bis <90 ml/min	15/146 (10,3%)	NA [NA; NA]	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,21; 0,81] p=0,0090	0,48 [0,27; 0,85] p=0,0113	-11,30% [-19,70%; - 2,90%] p=0,0085	0,39 [0,21; 0,72] p=0,0026
≥90 ml/min	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	34/181 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,13; 0,55] p=0,0002	0,31 [0,16; 0,60] p=0,0006	-13,00% [-19,70%; - 6,40%] p=0,0001	0,27 [0,13; 0,54] p=0,0002

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=0,1841								
normal	28/309 (9,1%)	NA [NA; NA]	71/300 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,20; 0,52] p<0,0001	0,38 [0,26; 0,57] p<0,0001	-14,60% [-20,40%; -8,80%] p<0,0001	0,32 [0,21; 0,49] p<0,0001
beeinträchtigt	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,21; 5,92] p=0,8871	1,12 [0,24; 5,25] p=0,8866	0,80% [-9,70%; 11,20%] p=0,8868	0,98 [0,20; 4,87] p=0,9808
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5086								
Europa	28/317 (8,8%)	NA [NA; NA]	63/309 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,23; 0,61] p<0,0001	0,43 [0,29; 0,66] p<0,0001	-11,60% [-17,00%; -6,10%] p<0,0001	0,37 [0,23; 0,57] p<0,0001
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	11/38 (28,9%)	NA [42,32; NA]	0,24 [0,06; 0,94] p=0,0324	0,30 [0,09; 1,00] p=0,0503	-20,10% [-37,40%; -2,80%] p=0,0225	0,24 [0,07; 0,88] p=0,0315

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

Signifikante SOC und PT - Gesamt UETabelle 4-16 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamt UE – Signifikante SOC und PT*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	305/351 (86,9%)	5,29 [3,48; 6,77]	266/347 (76,7%)	6,77 [4,86; 11,04]	2,02 [1,36; 3,00] p=0,0005	1,13 [1,06; 1,22] p=0,0005	10,30% [4,60%; 16,00%] p=0,0004	1,22 [1,04; 1,44] p=0,0173
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0364								
weiß	284/326 (87,1%)	5,09 [3,25; 6,11]	241/318 (75,8%)	7,10 [4,93; 11,70]	2,16 [1,43; 3,27] p=0,0002	1,15 [1,07; 1,24] p=0,0003	11,30% [5,40%; 17,30%] p=0,0002	1,28 [1,07; 1,52] p=0,0054
andere	21/25 (84,0%)	21,95 [4,37; 25,86]	25/29 (86,2%)	5,65 [2,14; 8,57]	0,84 [0,19; 3,77] p=0,8216	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8210	-2,20% [-21,30%; 16,90%] p=0,8206	0,59 [0,33; 1,08] p=0,0872
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1320								
Europa	275/317 (86,8%)	4,37 [3,06; 6,50]	234/309 (75,7%)	6,83 [5,03; 11,70]	2,10 [1,38; 3,18] p=0,0004	1,15 [1,06; 1,24] p=0,0005	11,00% [5,00%; 17,10%] p=0,0004	1,26 [1,06; 1,50] p=0,0087
Australien	30/34 (88,2%)	9,17 [5,22; 16,85]	32/38 (84,2%)	3,35 [1,54; 10,78]	1,41 [0,36; 5,48] p=0,6244	1,05 [0,87; 1,26] p=0,6198	4,00% [-11,80%; 19,90%] p=0,6190	0,85 [0,52; 1,41] p=0,5328
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: 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
normal	268/309 (86,7%)	5,45 [3,81; 7,39]	234/300 (78,0%)	6,70 [4,37; 11,11]	1,84 [1,20; 2,83] p=0,0047	1,11 [1,03; 1,20] p=0,0051	8,70% [2,70%; 14,80%] p=0,0045	1,17 [0,98; 1,40] p=0,0752
beeinträchtigt	37/42 (88,1%)	2,91 [1,51; 13,80]	32/47 (68,1%)	8,84 [3,84; 23,75]	3,47 [1,14; 10,60] p=0,0248	1,29 [1,03; 1,62] p=0,0249	20,00% [3,50%; 36,50%] p=0,0177	1,52 [0,95; 2,45] p=0,0825
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9981								
Standardrisiko	229/262 (87,4%)	5,29 [3,42; 7,59]	202/262 (77,1%)	6,77 [4,17; 11,11]	2,06 [1,29; 3,28] p=0,0020	1,13 [1,05; 1,23] p=0,0022	10,30% [3,80%; 16,80%] p=0,0018	1,21 [1,00; 1,47] p=0,0451
Hochrisiko	62/74 (83,8%)	4,73 [2,66; 9,40]	56/75 (74,7%)	6,44 [3,19; 18,17]	1,75 [0,78; 3,93] p=0,1719	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1727	9,10% [-3,80%; 22,10%] p=0,1673	1,23 [0,86; 1,77] p=0,2641
Unbestimmt	14/15 (93,3%)	6,77 [0,62; 21,29]	8/10 (80,0%)	9,59 [0,07; 30,39]	3,50 [0,27; 44,95] p=0,3248	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3716	13,30% [-14,50%; 41,20%] p=0,3475	1,15 [0,47; 2,79] p=0,7634
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8192								
<65 Jahre	223/258 (86,4%)	5,62 [3,32; 8,90]	197/260 (75,8%)	8,25 [5,36; 13,21]	2,04 [1,29; 3,21] p=0,0020	1,14 [1,05; 1,24] p=0,0021	10,70% [4,00%; 17,30%] p=0,0017	1,20 [0,99; 1,45] p=0,0627
≥65 Jahre	82/93 (88,2%)	4,73 [2,76; 6,77]	69/87 (79,3%)	3,81 [2,07; 6,83]	1,95 [0,86; 4,40] p=0,1070	1,11 [0,98; 1,27] p=0,1120	8,90% [-1,90%; 19,60%] p=0,1061	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2286
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: 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] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ECOG-PS 0	186/218 (85,3%)	5,72 [3,65; 8,84]	171/224 (76,3%)	6,70 [3,71; 11,70]	1,80 [1,11; 2,93] p=0,0167	1,12 [1,02; 1,23] p=0,0170	9,00% [1,70%; 16,30%] p=0,0156	1,12 [0,91; 1,38] p=0,2952
ECOG-PS ≥1	119/133 (89,5%)	4,04 [2,56; 7,79]	95/123 (77,2%)	6,83 [4,76; 14,26]	2,50 [1,25; 5,02] p=0,0084	1,16 [1,03; 1,30] p=0,0102	12,20% [3,20%; 21,30%] p=0,0081	1,41 [1,08; 1,85] p=0,0126
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2713								
männlich	183/209 (87,6%)	5,09 [3,32; 6,44]	153/202 (75,7%)	7,10 [5,03; 14,42]	2,25 [1,34; 3,80] p=0,0020	1,16 [1,05; 1,27] p=0,0023	11,80% [4,40%; 19,20%] p=0,0018	1,31 [1,06; 1,63] p=0,0128
weiblich	122/142 (85,9%)	6,11 [2,76; 9,04]	113/145 (77,9%)	5,16 [3,06; 11,70]	1,73 [0,93; 3,19] p=0,0796	1,10 [0,99; 1,23] p=0,0802	8,00% [-0,90%; 16,80%] p=0,0770	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5166
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8864								
50 bis <65 Jahre	180/205 (87,8%)	5,19 [3,02; 7,75]	162/207 (78,3%)	7,85 [4,86; 13,70]	2,00 [1,17; 3,41] p=0,0100	1,12 [1,03; 1,23] p=0,0104	9,50% [2,40%; 16,70%] p=0,0092	1,17 [0,95; 1,45] p=0,1430
≥65 Jahre	82/93 (88,2%)	4,73 [2,76; 6,77]	69/87 (79,3%)	3,81 [2,07; 6,83]	1,95 [0,86; 4,40] p=0,1070	1,11 [0,98; 1,27] p=0,1120	8,90% [-1,90%; 19,60%] p=0,1061	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2286
<50 Jahre	43/53 (81,1%)	9,04 [2,92; 16,85]	35/53 (66,0%)	10,05 [5,91; 30,39]	2,21 [0,91; 5,40] p=0,0794	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0829	15,10% [-1,40%; 31,60%] p=0,0736	1,31 [0,84; 2,05] p=0,2367
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3218								

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
IgG	178/202 (88,1%)	5,45 [3,48; 8,21]	143/181 (79,0%)	4,37 [3,02; 6,77]	1,97 [1,13; 3,44] p=0,0158	1,11 [1,02; 1,22] p=0,0182	9,10% [1,70%; 16,50%] p=0,0161	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8581
Nicht-IgG	64/76 (84,2%)	5,55 [2,66; 16,39]	68/94 (72,3%)	14,42 [4,86; 22,77]	2,04 [0,95; 4,38] p=0,0655	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0602	11,90% [-0,30%; 24,10%] p=0,0566	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2164
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7350								
Stadium I	155/183 (84,7%)	5,45 [3,42; 7,85]	140/176 (79,5%)	7,98 [5,03; 12,91]	1,42 [0,83; 2,45] p=0,2028	1,06 [0,97; 1,17] p=0,2045	5,20% [-2,80%; 13,10%] p=0,2021	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2215
Stadium II	101/114 (88,6%)	6,50 [2,83; 12,42]	89/121 (73,6%)	6,44 [3,81; 16,95]	2,79 [1,38; 5,65] p=0,0035	1,21 [1,06; 1,37] p=0,0037	15,00% [5,30%; 24,80%] p=0,0026	1,22 [0,92; 1,62] p=0,1763
Stadium III	49/54 (90,7%)	2,89 [1,61; 6,11]	37/49 (75,5%)	3,94 [1,81; 7,52]	3,18 [1,03; 9,81] p=0,0385	1,20 [1,00; 1,44] p=0,0464	15,20% [0,90%; 29,50%] p=0,0370	1,35 [0,88; 2,07] p=0,1746
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1925								
>65 bis 85 kg	153/174 (87,9%)	3,94 [2,69; 5,82]	112/145 (77,2%)	6,77 [4,37; 14,52]	2,15 [1,18; 3,91] p=0,0114	1,14 [1,03; 1,26] p=0,0147	10,70% [2,30%; 19,10%] p=0,0123	1,40 [1,10; 1,79] p=0,0069
>85 kg	84/95 (88,4%)	5,72 [3,22; 10,58]	73/89 (82,0%)	4,40 [2,56; 6,83]	1,67 [0,73; 3,84] p=0,2215	1,08 [0,95; 1,22] p=0,2255	6,40% [-3,90%; 16,60%] p=0,2211	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8380
≤65 kg	68/82 (82,9%)	8,90 [3,15; 14,00]	81/113 (71,7%)	11,70 [3,94; 20,04]	1,92 [0,95; 3,89] p=0,0686	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0601	11,20% [-0,40%; 22,80%] p=0,0601	1,14 [0,82; 1,57] p=0,4405

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
							22,90% p=0,0581	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1194								
≥90 ml/min	147/174 (84,5%)	5,82 [3,65; 9,40]	146/181 (80,7%)	5,85 [4,14; 9,59]	1,30 [0,75; 2,27] p=0,3440	1,05 [0,95; 1,15] p=0,3429	3,80% [-4,10%; 11,70%] p=0,3419	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7210
60 bis <90 ml/min	130/146 (89,0%)	5,45 [2,76; 7,42]	101/139 (72,7%)	9,17 [3,58; 19,91]	3,06 [1,61; 5,79] p=0,0004	1,23 [1,09; 1,38] p=0,0006	16,40% [7,40%; 25,40%] p=0,0003	1,36 [1,05; 1,76] p=0,0210
<60 ml/min	28/31 (90,3%)	2,56 [0,99; 8,84]	19/27 (70,4%)	7,52 [1,18; 25,20]	3,93 [0,92; 16,74] p=0,0553	1,28 [0,98; 1,68] p=0,0705	20,00% [-0,20%; 40,10%] p=0,0520	1,71 [0,95; 3,07] p=0,0731
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	292/351 (83,2%)	1,41 [0,92; 1,87]	254/347 (73,2%)	9,10 [7,39; 10,28]	1,79 [1,25; 2,58] p=0,0014	1,14 [1,05; 1,23] p=0,0017	10,00% [3,80%; 16,10%] p=0,0014	1,46 [1,23; 1,73] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7535								
weiß	272/326 (83,4%)	1,48 [0,92; 2,17]	232/318 (73,0%)	9,04 [7,16; 10,28]	1,87 [1,27; 2,74] p=0,0013	1,14 [1,05; 1,24] p=0,0014	10,50% [4,10%; 16,80%] p=0,0012	1,46 [1,23; 1,75] p<0,0001
andere	20/25 (80,0%)	1,05 [0,72; 8,54]	22/29 (75,9%)	10,38 [0,53; 17,35]	1,27 [0,35; 4,66] p=0,7179	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7138	4,10% [-18,00%; 26,20%] p=0,7136	1,27 [0,69; 2,34] p=0,4512
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0682								

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
Europa	266/317 (83,9%)	1,15 [0,89; 1,77]	223/309 (72,2%)	9,27 [7,79; 10,41]	2,01 [1,36; 2,97] p=0,0004	1,16 [1,07; 1,26] p=0,0005	11,70% [5,30%; 18,20%] p=0,0003	1,53 [1,28; 1,83] p<0,0001
Australien	26/34 (76,5%)	9,23 [0,69; 13,54]	31/38 (81,6%)	7,39 [4,53; 13,86]	0,73 [0,23; 2,30] p=0,5967	0,94 [0,74; 1,19] p=0,5974	-5,10% [-24,00%; 13,70%] p=0,5952	0,86 [0,51; 1,46] p=0,5814
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6357								
normal	256/309 (82,8%)	1,45 [0,92; 2,17]	221/300 (73,7%)	9,13 [7,62; 10,41]	1,73 [1,17; 2,56] p=0,0060	1,13 [1,03; 1,22] p=0,0065	9,20% [2,70%; 15,70%] p=0,0058	1,43 [1,19; 1,71] p=0,0001
beeinträchtigt	36/42 (85,7%)	0,94 [0,69; 3,25]	33/47 (70,2%)	8,94 [0,95; 12,22]	2,54 [0,88; 7,40] p=0,0820	1,22 [0,98; 1,53] p=0,0801	15,50% [-1,30%; 32,30%] p=0,0709	1,58 [0,98; 2,54] p=0,0604
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7184								
Standardrisiko	215/262 (82,1%)	1,64 [0,95; 3,45]	189/262 (72,1%)	9,13 [6,93; 10,55]	1,77 [1,17; 2,68] p=0,0069	1,14 [1,03; 1,25] p=0,0073	9,90% [2,80%; 17,10%] p=0,0065	1,42 [1,16; 1,72] p=0,0005
Hochrisiko	64/74 (86,5%)	0,72 [0,59; 1,41]	57/75 (76,0%)	9,23 [5,16; 11,37]	2,02 [0,86; 4,74] p=0,1025	1,14 [0,97; 1,33] p=0,1040	10,50% [-1,90%; 22,90%] p=0,0978	1,60 [1,11; 2,29] p=0,0109
Unbestimmt	13/15 (86,7%)	2,79 [0,49; 10,05]	8/10 (80,0%)	8,18 [0,26; 42,41]	1,63 [0,19; 13,93] p=0,6625	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6699	6,70% [-23,50%; 36,80%] p=0,6650	1,42 [0,58; 3,48] p=0,4435
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5045								

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
<65 Jahre	217/258 (84,1%)	1,63 [0,92; 3,45]	193/260 (74,2%)	8,57 [6,04; 9,72]	1,84 [1,19; 2,84] p=0,0057	1,13 [1,04; 1,24] p=0,0060	9,90% [2,90%; 16,80%] p=0,0053	1,41 [1,16; 1,71] p=0,0006
≥65 Jahre	75/93 (80,6%)	1,15 [0,72; 1,84]	61/87 (70,1%)	10,88 [7,62; 14,46]	1,78 [0,89; 3,54] p=0,1014	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1057	10,50% [-2,00%; 23,10%] p=0,0995	1,57 [1,12; 2,21] p=0,0090
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7756								
ECOG-PS 0	178/218 (81,7%)	1,63 [0,95; 4,27]	157/224 (70,1%)	9,72 [8,05; 11,89]	1,90 [1,22; 2,97] p=0,0046	1,17 [1,05; 1,29] p=0,0048	11,60% [3,70%; 19,50%] p=0,0041	1,48 [1,20; 1,84] p=0,0003
ECOG-PS ≥1	114/133 (85,7%)	0,92 [0,72; 1,97]	97/123 (78,9%)	7,92 [2,66; 9,69]	1,61 [0,84; 3,08] p=0,1509	1,09 [0,97; 1,22] p=0,1550	6,90% [-2,50%; 16,20%] p=0,1509	1,37 [1,04; 1,79] p=0,0237
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6486								
männlich	167/209 (79,9%)	1,64 [0,95; 3,48]	141/202 (69,8%)	10,38 [8,80; 12,22]	1,72 [1,09; 2,70] p=0,0183	1,15 [1,02; 1,28] p=0,0194	10,10% [1,80%; 18,40%] p=0,0176	1,48 [1,18; 1,85] p=0,0007
weiblich	125/142 (88,0%)	0,95 [0,72; 1,84]	113/145 (77,9%)	5,75 [3,22; 9,10]	2,08 [1,10; 3,95] p=0,0233	1,13 [1,02; 1,26] p=0,0239	10,10% [1,50%; 18,70%] p=0,0215	1,41 [1,09; 1,82] p=0,0082
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4969								
50 bis <65 Jahre	174/205 (84,9%)	1,38 [0,76; 3,45]	158/207 (76,3%)	7,39 [5,22; 9,46]	1,74 [1,06; 2,87] p=0,0285	1,11 [1,01; 1,22] p=0,0291	8,50% [1,00%; 16,10%] p=0,0272	1,33 [1,07; 1,66] p=0,0088

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
≥65 Jahre	75/93 (80,6%)	1,15 [0,72; 1,84]	61/87 (70,1%)	10,88 [7,62; 14,46]	1,78 [0,89; 3,54] p=0,1014	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1057	10,50% [-2,00%; 23,10%] p=0,0995	1,57 [1,12; 2,21] p=0,0090
<50 Jahre	43/53 (81,1%)	1,84 [0,72; 7,79]	35/53 (66,0%)	10,78 [7,79; 26,94]	2,21 [0,91; 5,40] p=0,0794	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0829	15,10% [-1,40%; 31,60%] p=0,0736	1,71 [1,09; 2,69] p=0,0188
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6822								
IgG	172/202 (85,1%)	1,43 [0,72; 1,97]	129/181 (71,3%)	9,23 [7,79; 10,88]	2,31 [1,40; 3,83] p=0,0010	1,20 [1,07; 1,33] p=0,0014	13,90% [5,70%; 22,10%] p=0,0009	1,55 [1,23; 1,95] p=0,0002
Nicht-IgG	67/76 (88,2%)	0,95 [0,72; 3,25]	76/94 (80,9%)	7,62 [2,83; 10,32]	1,76 [0,74; 4,19] p=0,1963	1,09 [0,96; 1,24] p=0,1864	7,30% [-3,50%; 18,10%] p=0,1837	1,41 [1,01; 1,96] p=0,0417
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0050								
Stadium I	141/183 (77,0%)	4,21 [1,54; 8,28]	134/176 (76,1%)	9,33 [7,92; 10,41]	1,05 [0,65; 1,72] p=0,8384	1,01 [0,90; 1,14] p=0,8382	0,90% [-7,80%; 9,70%] p=0,8382	1,14 [0,90; 1,45] p=0,2732
Stadium II	102/114 (89,5%)	0,72 [0,72; 1,28]	80/121 (66,1%)	11,79 [5,75; 14,46]	4,36 [2,15; 8,83] p<0,0001	1,35 [1,17; 1,56] p<0,0001	23,40% [13,20%; 33,50%] p<0,0001	2,06 [1,53; 2,77] p<0,0001
Stadium III	49/54 (90,7%)	0,61 [0,49; 1,64]	40/49 (81,6%)	2,66 [0,53; 8,94]	2,21 [0,68; 7,11] p=0,1801	1,11 [0,95; 1,30] p=0,1889	9,10% [-4,20%; 22,40%] p=0,1800	1,53 [1,00; 2,33] p=0,0497
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7323								

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
>65 bis 85 kg	142/174 (81,6%)	1,33 [0,72; 3,45]	108/145 (74,5%)	9,46 [5,45; 10,84]	1,52 [0,89; 2,60] p=0,1243	1,10 [0,97; 1,23] p=0,1308	7,10% [-2,00%; 16,30%] p=0,1263	1,42 [1,10; 1,82] p=0,0063
>85 kg	76/95 (80,0%)	2,33 [0,95; 8,57]	60/89 (67,4%)	13,47 [8,94; 22,37]	1,93 [0,99; 3,78] p=0,0527	1,19 [0,99; 1,42] p=0,0566	12,60% [0,00%; 25,20%] p=0,0508	1,40 [0,99; 1,96] p=0,0537
≤65 kg	74/82 (90,2%)	0,74 [0,72; 1,64]	86/113 (76,1%)	7,29 [4,67; 9,10]	2,90 [1,24; 6,78] p=0,0113	1,19 [1,05; 1,34] p=0,0078	14,10% [4,00%; 24,30%] p=0,0063	1,71 [1,25; 2,33] p=0,0008
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4036								
≥90 ml/min	136/174 (78,2%)	2,50 [1,45; 6,90]	131/181 (72,4%)	9,89 [8,15; 11,96]	1,37 [0,84; 2,22] p=0,2076	1,08 [0,96; 1,22] p=0,2070	5,80% [-3,20%; 14,70%] p=0,2052	1,30 [1,02; 1,66] p=0,0309
60 bis <90 ml/min	127/146 (87,0%)	0,72 [0,72; 1,41]	102/139 (73,4%)	8,21 [5,22; 10,28]	2,42 [1,31; 4,47] p=0,0039	1,19 [1,05; 1,33] p=0,0048	13,60% [4,50%; 22,80%] p=0,0036	1,60 [1,23; 2,08] p=0,0004
<60 ml/min	29/31 (93,5%)	0,72 [0,49; 3,48]	21/27 (77,8%)	5,65 [0,95; 10,88]	4,14 [0,76; 22,59] p=0,0850	1,20 [0,96; 1,50] p=0,1028	15,80% [-2,10%; 33,70%] p=0,0843	1,55 [0,88; 2,72] p=0,1301
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE)								
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	60/351 (17,1%)	NA [NA; NA]	35/347 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,18; 2,87] p=0,0069	1,70 [1,15; 2,50] p=0,0078	7,00% [2,00%; 12,10%] p=0,0065	1,65 [1,09; 2,51] p=0,0185

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
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9800								
weiß	55/326 (16,9%)	NA [NA; NA]	35/318 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,04; 2,59] p=0,0320	1,53 [1,03; 2,27] p=0,0339	5,90% [0,50%; 11,20%] p=0,0309	1,49 [0,98; 2,28] p=0,0641
andere	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [4,30%; 35,70%] p=0,0124	NA [NA; NA] NA
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6256								
Europa	54/317 (17,0%)	NA [NA; NA]	30/309 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,19; 3,08] p=0,0072	1,75 [1,16; 2,67] p=0,0084	7,30% [2,00%; 12,60%] p=0,0067	1,72 [1,10; 2,69] p=0,0171
Australien	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,39; 5,13] p=0,5997	1,34 [0,45; 4,00] p=0,5986	4,50% [-12,20%; 21,20%] p=0,5988	1,28 [0,39; 4,21] p=0,6843
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1496								
normal	55/309 (17,8%)	NA [NA; NA]	28/300 (9,3%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,29; 3,42] p=0,0024	1,91 [1,25; 2,92] p=0,0030	8,50% [3,10%; 13,90%] p=0,0021	1,88 [1,19; 2,96] p=0,0065
beeinträchtigt	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,23; 2,65] p=0,6819	0,80 [0,27; 2,33] p=0,6814	-3,00% [-17,10%; 11,10%] p=0,6783	0,72 [0,23; 2,27] p=0,5732
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2726								
Standardrisiko	44/262 (16,8%)	NA [NA; NA]	29/262 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,98; 2,68] p=0,0587	1,52 [0,98; 2,35] p=0,0612	5,70% [-0,20%;	1,46 [0,91; 2,33] p=0,1143

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
							11,60% p=0,0576	
Hochrisiko	13/74 (17,6%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,78 [1,17; 12,21] p=0,0192	3,29 [1,13; 9,64] p=0,0295	12,20% [2,20%; 22,30%] p=0,0171	3,52 [1,15; 10,79] p=0,0279
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [41,92; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,10; NA]	1,00 [0,14; 7,39] p=1,0000	1,00 [0,20; 4,96] p=1,0000	0,00% [-32,00%; 32,00%] p=1,0000	0,79 [0,13; 4,76] p=0,7960
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2886								
<65 Jahre	42/258 (16,3%)	NA [NA; NA]	28/260 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,96; 2,69] p=0,0669	1,51 [0,97; 2,36] p=0,0695	5,50% [-0,40%; 11,40%] p=0,0659	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1307
≥65 Jahre	18/93 (19,4%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,08; 6,94] p=0,0288	2,41 [1,06; 5,48] p=0,0365	11,30% [1,50%; 21,20%] p=0,0245	2,47 [1,03; 5,92] p=0,0423
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6620								
ECOG-PS 0	38/218 (17,4%)	NA [NA; NA]	21/224 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,16; 3,61] p=0,0129	1,86 [1,13; 3,06] p=0,0149	8,10% [1,70%; 14,40%] p=0,0125	1,79 [1,05; 3,06] p=0,0317
ECOG-PS ≥1	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	14/123 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,75; 3,17] p=0,2364	1,45 [0,78; 2,71] p=0,2400	5,20% [-3,30%; 13,60%] p=0,2313	1,45 [0,74; 2,84] p=0,2738
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4012								
männlich	41/209 (19,6%)	NA [NA; NA]	21/202 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,19; 3,71] p=0,0091	1,89 [1,16; 3,08] p=0,0109	9,20% [2,40%;	1,90 [1,12; 3,21] p=0,0169

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
							16,10% p=0,0082	
weiblich	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	14/145 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,69; 3,01] p=0,3235	1,39 [0,72; 2,66] p=0,3255	3,70% [-3,70%; 11,10%] p=0,3225	1,28 [0,64; 2,55] p=0,4892
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4568								
50 bis <65 Jahre	37/205 (18,0%)	NA [NA; NA]	26/207 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,89; 2,64] p=0,1222	1,44 [0,91; 2,28] p=0,1248	5,50% [-1,40%; 12,40%] p=0,1209	1,36 [0,82; 2,25] p=0,2296
≥65 Jahre	18/93 (19,4%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,08; 6,94] p=0,0288	2,41 [1,06; 5,48] p=0,0365	11,30% [1,50%; 21,20%] p=0,0245	2,47 [1,03; 5,92] p=0,0423
<50 Jahre	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	2,66 [0,49; 14,35] p=0,2429	2,50 [0,51; 12,32] p=0,2602	5,70% [-3,70%; 15,10%] p=0,2376	2,52 [0,49; 12,98] p=0,2699
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5363								
IgG	35/202 (17,3%)	NA [NA; NA]	18/181 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,03; 3,49] p=0,0370	1,74 [1,02; 2,97] p=0,0408	7,40% [0,60%; 14,20%] p=0,0334	1,63 [0,92; 2,88] p=0,0936
Nicht-IgG	13/76 (17,1%)	NA [NA; NA]	7/94 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,97; 6,79] p=0,0527	2,30 [0,96; 5,47] p=0,0603	9,70% [-0,30%; 19,70%] p=0,0581	2,33 [0,93; 5,84] p=0,0712
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8766								
Stadium I	24/183 (13,1%)	NA [NA; NA]	15/176 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,82; 3,20] p=0,1628	1,54 [0,83; 2,83] p=0,1668	4,60% [-1,80%;]	1,49 [0,78; 2,84] p=0,2265

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
							11,00% p=0,1595	
Stadium II	23/114 (20,2%)	NA [NA; NA]	14/121 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,94; 3,97] p=0,0709	1,74 [0,94; 3,22] p=0,0755	8,60% [-0,70%; 17,90%] p=0,0702	1,67 [0,86; 3,25] p=0,1313
Stadium III	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,79; 6,54] p=0,1240	1,97 [0,81; 4,77] p=0,1351	11,80% [-2,80%; 26,50%] p=0,1132	2,06 [0,78; 5,42] p=0,1440
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8292								
>65 bis 85 kg	29/174 (16,7%)	NA [NA; NA]	14/145 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,95; 3,69] p=0,0683	1,73 [0,95; 3,14] p=0,0738	7,00% [-0,30%; 14,30%] p=0,0609	1,75 [0,93; 3,31] p=0,0853
>85 kg	21/95 (22,1%)	NA [NA; NA]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,91; 4,46] p=0,0822	1,79 [0,92; 3,49] p=0,0889	9,70% [-1,00%; 20,50%] p=0,0766	1,72 [0,83; 3,56] p=0,1474
≤65 kg	10/82 (12,2%)	NA [NA; NA]	10/113 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,57; 3,61] p=0,4483	1,38 [0,60; 3,16] p=0,4484	3,30% [-5,50%; 12,20%] p=0,4566	1,29 [0,54; 3,10] p=0,5700
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4601								
60 bis <90 ml/min	27/146 (18,5%)	NA [NA; NA]	11/139 (7,9%)	NA [NA; NA]	2,64 [1,25; 5,56] p=0,0088	2,34 [1,21; 4,53] p=0,0119	10,60% [2,80%; 18,30%] p=0,0073	2,34 [1,16; 4,72] p=0,0175
≥90 ml/min	26/174 (14,9%)	NA [NA; NA]	20/181 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,76; 2,64] p=0,2756	1,35 [0,78; 2,33] p=0,2773	3,90% [-3,10%; 10,90%] p=0,2753	1,29 [0,72; 2,32] p=0,3852

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
<60 ml/min	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,43; 6,50] p=0,4557	1,52 [0,50; 4,65] p=0,4587	7,80% [-12,10%; 27,70%] p=0,4444	1,41 [0,41; 4,84] p=0,5817
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE)								
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,15; 1,00] p=0,0438	0,40 [0,16; 1,01] p=0,0514	-2,60% [-5,10%; 0,10%] p=0,0429	0,37 [0,14; 0,95] p=0,0379
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9919								
weiß	6/326 (1,8%)	NA [NA; NA]	14/318 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,15; 1,07] p=0,0611	0,42 [0,16; 1,07] p=0,0701	-2,60% [-5,20%; 0,10%] p=0,0615	0,38 [0,15; 1,00] p=0,0495
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9904								
Europa	6/317 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/309 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,29] p=0,1365	0,49 [0,18; 1,28] p=0,1453	-2,00% [-4,60%; 0,60%] p=0,1372	0,45 [0,17; 1,20] p=0,1120
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,90% [-16,50%; 0,70%] p=0,0711	NA [NA; NA] p=0,9972
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7536								

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
normal	5/309 (1,6%)	NA [NA; NA]	13/300 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,13; 1,03] p=0,0481	0,37 [0,14; 1,03] p=0,0582	-2,70% [-5,40%; 0,00%] p=0,0487	0,34 [0,12; 0,96] p=0,0412
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 6,28] p=0,6267	0,56 [0,05; 5,95] p=0,6302	-1,90% [-9,30%; 5,50%] p=0,6189	0,55 [0,05; 6,08] p=0,6268
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9275								
Standardrisiko	4/262 (1,5%)	NA [NA; NA]	11/262 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,11; 1,13] p=0,0669	0,36 [0,12; 1,13] p=0,0797	-2,70% [-5,50%; 0,20%] p=0,0658	0,33 [0,11; 1,05] p=0,0607
Hochrisiko	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,09; 2,78] p=0,4157	0,51 [0,10; 2,68] p=0,4241	-2,60% [-8,90%; 3,70%] p=0,4121	0,50 [0,09; 2,75] p=0,4292
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1851								
<65 Jahre	3/258 (1,2%)	NA [NA; NA]	12/260 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,87] p=0,0192	0,25 [0,07; 0,88] p=0,0311	-3,50% [-6,30%; -0,60%] p=0,0182	0,23 [0,06; 0,80] p=0,0213
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,18; 4,75] p=0,9340	0,94 [0,19; 4,51] p=0,9338	-0,20% [-5,50%; 5,00%] p=0,9338	0,91 [0,18; 4,50] p=0,9050
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8307								
ECOG-PS 0	4/218 (1,8%)	NA [NA; NA]	11/224 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,11; 1,16] p=0,0745	0,37 [0,12; 1,16] p=0,0875	-3,10% [-6,40%; 0,20%] p=0,0664	0,34 [0,11; 1,07] p=0,0664

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
							0,30% p=0,0714	
ECOG-PS ≥1	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,08; 2,52] p=0,3565	0,46 [0,09; 2,48] p=0,3681	-1,70% [-5,50%; 2,00%] p=0,3616	0,43 [0,08; 2,33] p=0,3246
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2618								
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,18; 2,43] p=0,5425	0,68 [0,20; 2,36] p=0,5445	-1,30% [-5,60%; 2,90%] p=0,5407	0,61 [0,17; 2,16] p=0,4424
männlich	2/209 (1,0%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,04; 0,97] p=0,0282	0,21 [0,05; 0,98] p=0,0473	-3,50% [-6,60%; - 0,40%] p=0,0288	0,20 [0,04; 0,93] p=0,0405
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2575								
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,18; 4,75] p=0,9340	0,94 [0,19; 4,51] p=0,9338	-0,20% [-5,50%; 5,00%] p=0,9338	0,91 [0,18; 4,50] p=0,9050
50 bis <65 Jahre	2/205 (1,0%)	NA [NA; NA]	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,80] p=0,0119	0,18 [0,04; 0,82] p=0,0262	-4,30% [-7,70%; - 1,00%] p=0,0109	0,16 [0,04; 0,74] p=0,0189
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,42] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,57] p=1,0000	0,00% [-5,20%; 5,20%] p=1,0000	0,91 [0,06; 14,62] p=0,9487
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9905								
IgG	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	9/181 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,16; 1,48] p=0,1941	0,50 [0,17; 1,46] p=0,2033	-2,50% [-6,30%; 1,30%] p=0,1545	0,45 [0,15; 1,35] p=0,1545

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
							1,30% p=0,2005	
Nicht-IgG	0/76 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-8,30%; -0,20%] p=0,0410	NA [NA; NA] p=0,9950
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9919								
Stadium I	4/183 (2,2%)	NA [NA; NA]	9/176 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,13; 1,37] p=0,1382	0,43 [0,13; 1,36] p=0,1508	-2,90% [-6,80%; 1,00%] p=0,1395	0,40 [0,12; 1,31] p=0,1319
Stadium II	2/114 (1,8%)	NA [NA; NA]	4/121 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,09; 2,91] p=0,4521	0,53 [0,10; 2,84] p=0,4593	-1,60% [-5,50%; 2,40%] p=0,4465	0,46 [0,08; 2,52] p=0,3711
Stadium III	0/54 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,10% [-9,60%; 1,50%] p=0,1487	NA [NA; NA] p=0,9964
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8162								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,27; 7,08] p=0,6894	1,38 [0,28; 6,66] p=0,6898	1,00% [-4,00%; 6,00%] p=0,6957	1,28 [0,26; 6,34] p=0,7646
>65 bis 85 kg	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,14; 2,81] p=0,5307	0,63 [0,14; 2,75] p=0,5338	-1,00% [-4,30%; 2,30%] p=0,5381	0,60 [0,13; 2,69] p=0,5053
>85 kg	0/95 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,00% [-14,90%; -3,00%] p=0,0030	NA [NA; NA] p=0,9928

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
SOC Endokrine Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8277								
≥90 ml/min	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,11] p=0,0570	0,31 [0,09; 1,11] p=0,0730	-3,80% [-7,70%; 0,00%] p=0,0530	0,29 [0,08; 1,06] p=0,0615
60 bis <90 ml/min	2/146 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,08; 2,60] p=0,3763	0,48 [0,09; 2,56] p=0,3869	-1,50% [-4,90%; 1,90%] p=0,3789	0,46 [0,08; 2,52] p=0,3708
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,05; 14,56] p=0,9214	0,87 [0,06; 13,27] p=0,9208	-0,50% [-9,90%; 9,00%] p=0,9211	0,57 [0,04; 9,09] p=0,6882
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	68/351 (19,4%)	NA [NA; NA]	39/347 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,24; 2,90] p=0,0028	1,73 [1,20; 2,49] p=0,0034	8,20% [2,80%; 13,50%] p=0,0026	1,54 [1,04; 2,29] p=0,0309
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0403								
weiß	66/326 (20,2%)	NA [NA; NA]	33/318 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,40; 3,44] p=0,0005	1,95 [1,32; 2,88] p=0,0007	9,90% [4,40%; 15,40%] p=0,0004	1,78 [1,17; 2,71] p=0,0069
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [42,65; NA]	0,33 [0,06; 1,83] p=0,1947	0,39 [0,09; 1,75] p=0,2169	-12,70% [-30,90%; 5,50%] p=0,1712	0,31 [0,06; 1,53] p=0,1510
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9750								

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
Europa	68/317 (21,5%)	NA [NA; NA]	36/309 (11,7%)	NA [NA; NA]	2,07 [1,33; 3,21] p=0,0010	1,84 [1,27; 2,67] p=0,0013	9,80% [4,00%; 15,60%] p=0,0009	1,71 [1,14; 2,56] p=0,0092
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,90% [-16,50%; 0,70%] p=0,0711	NA [NA; NA] p=0,9956
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6510								
normal	59/309 (19,1%)	NA [NA; NA]	34/300 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,17; 2,91] p=0,0078	1,69 [1,14; 2,49] p=0,0089	7,80% [2,10%; 13,40%] p=0,0072	1,50 [0,98; 2,29] p=0,0603
beeinträchtigt	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,70; 7,49] p=0,1652	2,01 [0,73; 5,54] p=0,1746	10,80% [-4,40%; 26,00%] p=0,1647	2,02 [0,68; 6,04] p=0,2068
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9740								
Standardrisiko	54/262 (20,6%)	NA [NA; NA]	32/262 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,16; 3,00] p=0,0095	1,69 [1,13; 2,52] p=0,0108	8,40% [2,10%; 14,70%] p=0,0090	1,50 [0,97; 2,32] p=0,0710
Hochrisiko	12/74 (16,2%)	NA [NA; NA]	7/75 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,70; 5,08] p=0,2094	1,74 [0,72; 4,17] p=0,2160	6,90% [-3,80%; 17,60%] p=0,2062	1,70 [0,67; 4,33] p=0,2624
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5683								

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
<65 Jahre	46/258 (17,8%)	NA [NA; NA]	28/260 (10,8%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,08; 2,98] p=0,0218	1,66 [1,07; 2,56] p=0,0238	7,10% [1,10%; 13,10%] p=0,0211	1,45 [0,91; 2,32] p=0,1203
≥65 Jahre	22/93 (23,7%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,97; 4,73] p=0,0571	1,87 [0,96; 3,63] p=0,0637	11,00% [-0,10%; 22,10%] p=0,0520	1,85 [0,90; 3,82] p=0,0958
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7439								
ECOG-PS 0	41/218 (18,8%)	NA [NA; NA]	23/224 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,17; 3,51] p=0,0108	1,83 [1,14; 2,95] p=0,0126	8,50% [2,00%; 15,10%] p=0,0104	1,64 [0,98; 2,73] p=0,0577
ECOG-PS ≥1	27/133 (20,3%)	NA [NA; NA]	16/123 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,87; 3,34] p=0,1196	1,56 [0,89; 2,75] p=0,1244	7,30% [-1,80%; 16,40%] p=0,1146	1,43 [0,77; 2,65] p=0,2574
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1924								
männlich	46/209 (22,0%)	NA [NA; NA]	22/202 (10,9%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,33; 4,00] p=0,0025	2,02 [1,26; 3,23] p=0,0033	11,10% [4,00%; 18,20%] p=0,0021	1,91 [1,15; 3,17] p=0,0128
weiblich	22/142 (15,5%)	NA [NA; NA]	17/145 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,70; 2,73] p=0,3524	1,32 [0,73; 2,38] p=0,3537	3,80% [-4,20%; 11,70%] p=0,3514	1,15 [0,61; 2,17] p=0,6679
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7786								
50 bis <65 Jahre	38/205 (18,5%)	NA [NA; NA]	22/207 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,09; 3,37] p=0,0230	1,74 [1,07; 2,84] p=0,0256	7,90% [1,10%; 14,70%] p=0,0222	1,53 [0,90; 2,59] p=0,1131

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
≥65 Jahre	22/93 (23,7%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,97; 4,73] p=0,0571	1,87 [0,96; 3,63] p=0,0637	11,00% [-0,10%; 22,10%] p=0,0520	1,85 [0,90; 3,82] p=0,0958
<50 Jahre	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,45; 4,33] p=0,5680	1,33 [0,50; 3,58] p=0,5681	3,80% [-9,10%; 16,60%] p=0,5655	1,16 [0,40; 3,35] p=0,7823
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0149								
IgG	44/202 (21,8%)	NA [NA; NA]	17/181 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,47; 4,90] p=0,0010	2,32 [1,38; 3,91] p=0,0016	12,40% [5,30%; 19,50%] p=0,0006	2,01 [1,15; 3,52] p=0,0147
Nicht-IgG	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	15/94 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,25; 1,55] p=0,3047	0,66 [0,30; 1,47] p=0,3099	-5,40% [-15,60%; 4,70%] p=0,2928	0,56 [0,24; 1,32] p=0,1846
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4334								
Stadium I	31/183 (16,9%)	NA [NA; NA]	23/176 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,76; 2,43] p=0,3056	1,30 [0,79; 2,13] p=0,3072	3,90% [-3,50%; 11,20%] p=0,3032	1,23 [0,71; 2,10] p=0,4574
Stadium II	28/114 (24,6%)	NA [NA; NA]	13/121 (10,7%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,32; 5,54] p=0,0054	2,29 [1,25; 4,19] p=0,0075	13,80% [4,20%; 23,50%] p=0,0050	1,94 [1,00; 3,75] p=0,0485
Stadium III	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	3,07 [0,78; 12,06] p=0,0974	2,72 [0,78; 9,48] p=0,1158	10,50% [-1,50%; 22,50%] p=0,0849	2,34 [0,63; 8,69] p=0,2030
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3961								

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
>65 bis 85 kg	36/174 (20,7%)	NA [NA; NA]	14/145 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,26; 4,73] p=0,0070	2,14 [1,20; 3,81] p=0,0096	11,00% [3,30%; 18,70%] p=0,0050	2,11 [1,14; 3,92] p=0,0177
>85 kg	18/95 (18,9%)	NA [NA; NA]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,73; 3,74] p=0,2216	1,53 [0,77; 3,06] p=0,2263	6,60% [-3,80%; 17,00%] p=0,2159	1,35 [0,64; 2,87] p=0,4284
≤65 kg	14/82 (17,1%)	NA [NA; NA]	14/113 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,65; 3,25] p=0,3584	1,38 [0,69; 2,73] p=0,3582	4,70% [-5,50%; 14,80%] p=0,3662	1,11 [0,53; 2,33] p=0,7859
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0659								
60 bis <90 ml/min	36/146 (24,7%)	NA [NA; NA]	13/139 (9,4%)	NA [NA; NA]	3,17 [1,60; 6,29] p=0,0006	2,64 [1,46; 4,76] p=0,0013	15,30% [6,80%; 23,80%] p=0,0004	2,47 [1,31; 4,66] p=0,0053
≥90 ml/min	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	24/181 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,57; 1,92] p=0,8833	1,04 [0,61; 1,76] p=0,8832	0,50% [-6,60%; 7,70%] p=0,8832	0,93 [0,53; 1,64] p=0,7984
<60 ml/min	8/31 (25,8%)	NA [42,28; NA]	2/27 (7,4%)	NA [42,88; NA]	4,35 [0,83; 22,63] p=0,0666	3,48 [0,81; 15,02] p=0,0941	18,40% [0,10%; 36,70%] p=0,0488	2,74 [0,58; 12,94] p=0,2034
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/351 (18,2%)	NA [NA; NA]	38/347 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,18; 2,80] p=0,0065	1,67 [1,15; 2,42] p=0,0073	7,30% [2,10%; 12,50%] p=0,0061	1,55 [1,04; 2,32] p=0,0322

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
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7927								
weiß	62/326 (19,0%)	NA [NA; NA]	37/318 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,15; 2,77] p=0,0095	1,64 [1,12; 2,38] p=0,0106	7,40% [1,90%; 12,90%] p=0,0089	1,53 [1,02; 2,30] p=0,0399
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [49,25; NA]	2,44 [0,21; 28,58] p=0,4707	2,32 [0,22; 24,09] p=0,4809	4,60% [-8,00%; 17,10%] p=0,4767	1,62 [0,15; 17,96] p=0,6940
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4364								
Europa	58/317 (18,3%)	NA [NA; NA]	36/309 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,08; 2,66] p=0,0201	1,57 [1,07; 2,31] p=0,0216	6,60% [1,10%; 12,20%] p=0,0191	1,49 [0,98; 2,25] p=0,0614
Australien	6/34 (17,6%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,86 [0,72; 20,59] p=0,0974	3,35 [0,72; 15,52] p=0,1217	12,40% [-2,30%; 27,00%] p=0,0975	2,70 [0,54; 13,46] p=0,2251
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4398								
normal	57/309 (18,4%)	NA [NA; NA]	35/300 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,09; 2,70] p=0,0196	1,58 [1,07; 2,33] p=0,0212	6,80% [1,10%; 12,40%] p=0,0186	1,47 [0,96; 2,24] p=0,0734
beeinträchtigt	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,71; 12,18] p=0,1273	2,61 [0,72; 9,46] p=0,1438	10,30% [-3,00%; 23,50%] p=0,1285	2,56 [0,66; 9,91] p=0,1743
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1104								
Standardrisiko	46/262 (17,6%)	NA [NA; NA]	35/262 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,86; 2,23] p=0,1842	1,31 [0,88; 1,97] p=0,1859	4,20% [-2,00%;	1,21 [0,78; 1,88] 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
							10,40% p=0,1830	
Hochrisiko	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	6,10 [1,69; 22,09] p=0,0024	5,07 [1,53; 16,78] p=0,0079	16,30% [6,10%; 26,40%] p=0,0017	4,72 [1,36; 16,37] p=0,0144
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [32,00; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-0,20%; 40,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0214								
<65 Jahre	51/258 (19,8%)	NA [NA; NA]	23/260 (8,8%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,50; 4,30] p=0,0004	2,23 [1,41; 3,54] p=0,0006	10,90% [5,00%; 16,90%] p=0,0003	2,10 [1,28; 3,43] p=0,0032
≥65 Jahre	13/93 (14,0%)	NA [NA; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,35; 1,75] p=0,5472	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5470	-3,30% [-13,90%; 7,40%] p=0,5468	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4355
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3346								
ECOG-PS 0	40/218 (18,3%)	NA [NA; NA]	21/224 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,23; 3,82] p=0,0063	1,96 [1,19; 3,21] p=0,0077	9,00% [2,60%; 15,40%] p=0,0060	1,81 [1,06; 3,06] p=0,0284
ECOG-PS ≥1	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	17/123 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,70; 2,70] p=0,3582	1,31 [0,74; 2,31] p=0,3599	4,20% [-4,70%; 13,20%] p=0,3544	1,24 [0,66; 2,30] p=0,5038
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1368								
männlich	40/209 (19,1%)	NA [NA; NA]	29/202 (14,4%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,84; 2,38] p=0,1952	1,33 [0,86; 2,06] p=0,1974	4,80% [-2,40%;	1,26 [0,78; 2,03] p=0,3428

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
							12,00% p=0,1929	
weiblich	24/142 (16,9%)	NA [NA; NA]	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,37; 6,87] p=0,0046	2,72 [1,31; 5,65] p=0,0072	10,70% [3,40%; 18,00%] p=0,0041	2,52 [1,17; 5,43] p=0,0182
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0709								
50 bis <65 Jahre	44/205 (21,5%)	NA [NA; NA]	20/207 (9,7%)	NA [NA; NA]	2,56 [1,45; 4,51] p=0,0010	2,22 [1,36; 3,63] p=0,0015	11,80% [4,90%; 18,70%] p=0,0008	2,07 [1,22; 3,51] p=0,0072
≥65 Jahre	13/93 (14,0%)	NA [NA; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,35; 1,75] p=0,5472	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5470	-3,30% [-13,90%; 7,40%] p=0,5468	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4355
<50 Jahre	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,62; 10,39] p=0,1859	2,33 [0,64; 8,54] p=0,2007	7,50% [-3,50%; 18,60%] p=0,1801	2,26 [0,58; 8,74] p=0,2379
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0830								
IgG	32/202 (15,8%)	NA [NA; NA]	21/181 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,79; 2,59] p=0,2309	1,36 [0,82; 2,28] p=0,2337	4,20% [-2,60%; 11,10%] p=0,2261	1,18 [0,68; 2,05] p=0,5567
Nicht-IgG	14/76 (18,4%)	NA [NA; NA]	5/94 (5,3%)	NA [NA; NA]	4,02 [1,38; 11,73] p=0,0072	3,46 [1,31; 9,18] p=0,0126	13,10% [3,30%; 22,90%] p=0,0090	3,29 [1,18; 9,13] p=0,0225
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5755								
Stadium I	37/183 (20,2%)	NA [NA; NA]	18/176 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,21; 4,08] p=0,0087	1,98 [1,17; 3,34] p=0,0108	10,00% [2,60%;	1,90 [1,08; 3,34] p=0,0254

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
							17,30% p=0,0076	
Stadium II	20/114 (17,5%)	NA [NA; NA]	15/121 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,73; 3,10] p=0,2690	1,42 [0,76; 2,63] p=0,2712	5,10% [-4,00%; 14,30%] p=0,2688	1,27 [0,65; 2,48] p=0,4863
Stadium III	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,39; 4,43] p=0,6645	1,27 [0,43; 3,74] p=0,6642	2,80% [-9,60%; 15,10%] p=0,6611	1,16 [0,37; 3,67] p=0,7971
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6964								
>65 bis 85 kg	33/174 (19,0%)	NA [NA; NA]	15/145 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,05; 3,91] p=0,0323	1,83 [1,04; 3,24] p=0,0369	8,60% [1,00%; 16,30%] p=0,0272	1,80 [0,98; 3,31] p=0,0591
>85 kg	21/95 (22,1%)	NA [NA; NA]	15/89 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,67; 2,92] p=0,3708	1,31 [0,72; 2,38] p=0,3725	5,30% [-6,20%; 16,70%] p=0,3669	1,21 [0,62; 2,35] p=0,5739
≤65 kg	10/82 (12,2%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,69; 4,84] p=0,2243	1,72 [0,71; 4,17] p=0,2285	5,10% [-3,40%; 13,60%] p=0,2391	1,51 [0,59; 3,84] p=0,3868
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Pneumonie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0613								
≥90 ml/min	35/174 (20,1%)	NA [NA; NA]	17/181 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,43 [1,30; 4,52] p=0,0043	2,14 [1,25; 3,68] p=0,0058	10,70% [3,40%; 18,00%] p=0,0041	2,11 [1,18; 3,77] p=0,0114
60 bis <90 ml/min	20/146 (13,7%)	NA [NA; NA]	19/139 (13,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,51; 1,97] p=0,9942	1,00 [0,56; 1,80] p=0,9942	0,00% [-8,00%; 8,00%] p=0,9942	0,87 [0,46; 1,63] p=0,6604

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
<60 ml/min	9/31 (29,0%)	NA [40,87; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	5,11 [1,00; 26,25] p=0,0378	3,92 [0,93; 16,59] p=0,0635	21,60% [2,80%; 40,40%] p=0,0241	3,40 [0,73; 15,76] p=0,1182
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	243/351 (69,2%)	9,69 [8,31; 10,97]	204/347 (58,8%)	16,76 [14,42; 21,16]	1,57 [1,15; 2,14] p=0,0043	1,18 [1,05; 1,32] p=0,0047	10,40% [3,30%; 17,50%] p=0,0041	1,46 [1,21; 1,75] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8809								
weiß	225/326 (69,0%)	9,69 [8,41; 11,53]	183/318 (57,5%)	16,76 [13,70; 21,75]	1,64 [1,19; 2,27] p=0,0025	1,20 [1,06; 1,35] p=0,0028	11,50% [4,10%; 18,90%] p=0,0024	1,47 [1,21; 1,78] p=0,0001
andere	18/25 (72,0%)	9,04 [0,72; 11,01]	21/29 (72,4%)	15,31 [9,00; 32,43]	0,98 [0,30; 3,23] p=0,9732	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9730	-0,40% [-24,40%; 23,60%] p=0,9730	1,32 [0,70; 2,49] p=0,3904
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1275								
Europa	220/317 (69,4%)	9,36 [2,92; 10,55]	177/309 (57,3%)	17,15 [13,70; 22,34]	1,69 [1,22; 2,35] p=0,0017	1,21 [1,07; 1,37] p=0,0019	12,10% [4,60%; 19,60%] p=0,0015	1,52 [1,25; 1,85] p<0,0001
Australien	23/34 (67,6%)	12,35 [8,77; 29,47]	27/38 (71,1%)	15,31 [9,89; 21,16]	0,85 [0,31; 2,33] p=0,7558	0,95 [0,70; 1,30] p=0,7551	-3,40% [-24,70%; 17,90%] p=0,7544	0,94 [0,54; 1,65] p=0,8252
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3158								

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
normal	212/309 (68,6%)	9,82 [8,41; 11,53]	177/300 (59,0%)	16,76 [14,46; 21,75]	1,52 [1,09; 2,12] p=0,0137	1,16 [1,03; 1,31] p=0,0143	9,60% [2,00%; 17,20%] p=0,0132	1,40 [1,15; 1,71] p=0,0009
beeinträchtigt	31/42 (73,8%)	5,67 [0,72; 11,24]	27/47 (57,4%)	15,44 [9,89; 38,44]	2,09 [0,85; 5,13] p=0,1078	1,28 [0,95; 1,74] p=0,1072	16,40% [-3,00%; 35,80%] p=0,0984	1,79 [1,07; 3,01] p=0,0275
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8947								
Standardrisiko	179/262 (68,3%)	9,69 [8,41; 11,40]	150/262 (57,3%)	18,07 [14,46; 22,34]	1,61 [1,13; 2,30] p=0,0088	1,19 [1,04; 1,36] p=0,0093	11,10% [2,80%; 19,30%] p=0,0083	1,46 [1,17; 1,81] p=0,0007
Hochrisiko	54/74 (73,0%)	8,31 [0,95; 12,68]	48/75 (64,0%)	14,62 [10,48; 22,34]	1,52 [0,76; 3,05] p=0,2402	1,14 [0,92; 1,42] p=0,2407	9,00% [-5,90%; 23,80%] p=0,2362	1,50 [1,01; 2,21] p=0,0430
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	16,59 [0,69; NA]	6/10 (60,0%)	36,34 [0,92; NA]	1,33 [0,25; 7,01] p=0,7389	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7390	6,70% [-31,90%; 45,30%] p=0,7351	1,26 [0,46; 3,48] p=0,6551
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5933								
<65 Jahre	180/258 (69,8%)	9,23 [5,52; 10,58]	156/260 (60,0%)	15,44 [12,88; 22,37]	1,54 [1,07; 2,21] p=0,0200	1,16 [1,02; 1,32] p=0,0206	9,80% [1,60%; 17,90%] p=0,0192	1,40 [1,13; 1,73] p=0,0023
≥65 Jahre	63/93 (67,7%)	10,35 [5,45; 13,70]	48/87 (55,2%)	17,38 [14,46; 22,34]	1,71 [0,93; 3,13] p=0,0839	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0878	12,60% [-1,60%; 26,70%] p=0,0811	1,62 [1,11; 2,36] p=0,0120
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6214								

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 0	142/218 (65,1%)	9,79 [8,54; 13,57]	125/224 (55,8%)	17,48 [14,42; 28,78]	1,48 [1,01; 2,17] p=0,0451	1,17 [1,00; 1,36] p=0,0457	9,30% [0,30%; 18,40%] p=0,0437	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0070
ECOG-PS ≥1	101/133 (75,9%)	8,54 [1,71; 10,58]	79/123 (64,2%)	16,59 [10,78; 19,91]	1,76 [1,02; 3,02] p=0,0408	1,18 [1,00; 1,39] p=0,0439	11,70% [0,60%; 22,90%] p=0,0397	1,52 [1,13; 2,04] p=0,0052
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9970								
männlich	140/209 (67,0%)	10,48 [8,57; 13,27]	115/202 (56,9%)	19,55 [15,21; 28,09]	1,53 [1,03; 2,29] p=0,0360	1,18 [1,01; 1,37] p=0,0374	10,10% [0,70%; 19,40%] p=0,0349	1,44 [1,13; 1,84] p=0,0037
weiblich	103/142 (72,5%)	8,31 [0,99; 10,28]	89/145 (61,4%)	14,62 [10,88; 19,35]	1,66 [1,01; 2,73] p=0,0450	1,18 [1,00; 1,39] p=0,0460	11,20% [0,40%; 22,00%] p=0,0430	1,48 [1,11; 1,96] p=0,0074
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8539								
50 bis <65 Jahre	149/205 (72,7%)	8,57 [2,79; 10,48]	128/207 (61,8%)	14,88 [11,17; 21,75]	1,64 [1,08; 2,49] p=0,0192	1,18 [1,03; 1,35] p=0,0198	10,80% [1,80%; 19,80%] p=0,0182	1,41 [1,11; 1,78] p=0,0049
≥65 Jahre	63/93 (67,7%)	10,35 [5,45; 13,70]	48/87 (55,2%)	17,38 [14,46; 22,34]	1,71 [0,93; 3,13] p=0,0839	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0878	12,60% [-1,60%; 26,70%] p=0,0811	1,62 [1,11; 2,36] p=0,0120
<50 Jahre	31/53 (58,5%)	10,58 [1,84; NA]	28/53 (52,8%)	26,94 [12,88; NA]	1,26 [0,58; 2,71] p=0,5594	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5583	5,70% [-13,20%; 24,50%] p=0,5569	1,35 [0,81; 2,26] p=0,2466
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1313								

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
IgG	143/202 (70,8%)	9,46 [2,79; 11,24]	100/181 (55,2%)	19,55 [14,88; 28,09]	1,96 [1,29; 2,99] p=0,0016	1,28 [1,09; 1,50] p=0,0021	15,50% [6,00%; 25,10%] p=0,0015	1,64 [1,27; 2,12] p=0,0001
Nicht-IgG	56/76 (73,7%)	9,43 [1,87; 14,19]	64/94 (68,1%)	13,11 [9,89; 16,69]	1,31 [0,67; 2,56] p=0,4271	1,08 [0,89; 1,31] p=0,4220	5,60% [-8,10%; 19,30%] p=0,4220	1,16 [0,81; 1,67] p=0,4113
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0761								
Stadium I	120/183 (65,6%)	10,97 [9,69; 15,74]	110/176 (62,5%)	17,15 [13,01; 21,75]	1,14 [0,74; 1,76] p=0,5445	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5446	3,10% [-6,90%; 13,00%] p=0,5439	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2085
Stadium II	85/114 (74,6%)	5,24 [0,95; 10,58]	65/121 (53,7%)	16,76 [13,70; 30,23]	2,52 [1,45; 4,39] p=0,0009	1,39 [1,14; 1,69] p=0,0011	20,80% [8,90%; 32,80%] p=0,0006	1,85 [1,34; 2,56] p=0,0002
Stadium III	38/54 (70,4%)	1,84 [0,72; 10,22]	29/49 (59,2%)	14,62 [9,30; 32,43]	1,64 [0,72; 3,70] p=0,2367	1,19 [0,89; 1,59] p=0,2417	11,20% [-7,20%; 29,60%] p=0,2328	1,68 [1,04; 2,74] p=0,0356
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0780								
>65 bis 85 kg	113/174 (64,9%)	10,05 [8,54; 13,60]	92/145 (63,4%)	15,44 [11,96; 20,40]	1,07 [0,67; 1,69] p=0,7819	1,02 [0,87; 1,21] p=0,7820	1,50% [-9,10%; 12,10%] p=0,7817	1,19 [0,90; 1,57] p=0,2137
≤65 kg	66/82 (80,5%)	1,64 [0,72; 8,54]	67/113 (59,3%)	13,70 [9,72; 20,96]	2,83 [1,46; 5,49] p=0,0018	1,36 [1,13; 1,64] p=0,0013	21,20% [8,70%; 33,70%] p=0,0009	1,98 [1,41; 2,78] p<0,0001
>85 kg	64/95 (67,4%)	10,55 [8,54; 16,82]	45/89 (50,6%)	28,09 [17,38; NA]	2,02 [1,11; 3,67] p=0,0208	1,33 [1,04; 1,71] p=0,0236	16,80% [2,80%;	1,63 [1,11; 2,38] p=0,0126

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
							30,80% p=0,0189	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7172								
≥90 ml/min	113/174 (64,9%)	11,40 [8,67; 13,70]	105/181 (58,0%)	20,96 [14,62; 28,09]	1,34 [0,87; 2,06] p=0,1805	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1804	6,90% [-3,20%; 17,00%] p=0,1785	1,34 [1,03; 1,75] p=0,0291
60 bis <90 ml/min	107/146 (73,3%)	8,54 [1,64; 9,82]	85/139 (61,2%)	15,44 [11,53; 19,55]	1,74 [1,06; 2,88] p=0,0292	1,20 [1,02; 1,41] p=0,0313	12,10% [1,30%; 23,00%] p=0,0280	1,52 [1,14; 2,02] p=0,0041
<60 ml/min	23/31 (74,2%)	9,43 [0,72; 22,31]	14/27 (51,9%)	12,09 [7,10; NA]	2,67 [0,89; 8,05] p=0,0800	1,43 [0,94; 2,17] p=0,0934	22,30% [-2,00%; 46,70%] p=0,0720	1,64 [0,84; 3,20] p=0,1475
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	170/351 (48,4%)	44,12 [20,37; NA]	119/347 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,32; 2,42] p=0,0001	1,41 [1,18; 1,70] p=0,0002	14,20% [6,90%; 21,40%] p=0,0001	1,52 [1,20; 1,93] p=0,0004
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7178								
weiß	158/326 (48,5%)	44,12 [20,37; NA]	107/318 (33,6%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,35; 2,55] p=0,0001	1,44 [1,19; 1,74] p=0,0002	14,80% [7,30%; 22,30%] p=0,0001	1,55 [1,22; 1,99] p=0,0004
andere	12/25 (48,0%)	NA [1,45; NA]	12/29 (41,4%)	43,10 [17,35; NA]	1,31 [0,45; 3,84] p=0,6286	1,16 [0,64; 2,10] p=0,6250	6,60% [-19,90%; 33,20%] p=0,6250	1,32 [0,59; 2,95] p=0,4934
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0686								

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
Europa	157/317 (49,5%)	33,87 [17,74; NA]	102/309 (33,0%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,44; 2,75] p<0,0001	1,50 [1,24; 1,82] p<0,0001	16,50% [8,90%; 24,10%] p<0,0001	1,65 [1,28; 2,11] p<0,0001
Australien	13/34 (38,2%)	NA [9,92; NA]	17/38 (44,7%)	34,86 [9,13; NA]	0,77 [0,30; 1,96] p=0,5791	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5788	-6,50% [-29,20%; 16,20%] p=0,5751	0,83 [0,40; 1,70] p=0,6046
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6144								
normal	149/309 (48,2%)	NA [19,35; NA]	104/300 (34,7%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,27; 2,43] p=0,0007	1,39 [1,15; 1,69] p=0,0008	13,60% [5,80%; 21,30%] p=0,0006	1,50 [1,17; 1,92] p=0,0016
beeinträchtigt	21/42 (50,0%)	25,46 [4,21; NA]	15/47 (31,9%)	NA [31,97; NA]	2,13 [0,90; 5,05] p=0,0844	1,57 [0,94; 2,62] p=0,0879	18,10% [-2,10%; 38,20%] p=0,0786	1,75 [0,90; 3,40] p=0,0984
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3408								
Standardrisiko	125/262 (47,7%)	NA [19,35; NA]	90/262 (34,4%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,23; 2,48] p=0,0019	1,39 [1,13; 1,71] p=0,0022	13,40% [5,00%; 21,70%] p=0,0017	1,48 [1,13; 1,93] p=0,0050
Hochrisiko	41/74 (55,4%)	10,64 [2,79; NA]	26/75 (34,7%)	NA [34,86; NA]	2,34 [1,21; 4,53] p=0,0112	1,60 [1,10; 2,32] p=0,0135	20,70% [5,10%; 36,40%] p=0,0093	1,95 [1,19; 3,19] p=0,0079
Unbestimmt	4/15 (26,7%)	NA [8,54; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,49; NA]	0,85 [0,14; 4,99] p=0,8586	0,89 [0,25; 3,15] p=0,8552	-3,30% [-39,50%; 32,80%] p=0,8566	0,71 [0,16; 3,19] p=0,6515
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3059								

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
<65 Jahre	118/258 (45,7%)	NA [25,46; NA]	87/260 (33,5%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,18; 2,39] p=0,0043	1,37 [1,10; 1,70] p=0,0047	12,30% [3,90%; 20,60%] p=0,0040	1,42 [1,08; 1,87] p=0,0131
≥65 Jahre	52/93 (55,9%)	10,64 [1,64; NA]	32/87 (36,8%)	NA [26,94; NA]	2,18 [1,20; 3,96] p=0,0103	1,52 [1,09; 2,11] p=0,0127	19,10% [4,80%; 33,40%] p=0,0087	1,87 [1,20; 2,90] p=0,0056
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5490								
ECOG-PS 0	96/218 (44,0%)	NA [25,30; NA]	71/224 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,15; 2,50] p=0,0075	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0082	12,30% [3,40%; 21,30%] p=0,0070	1,45 [1,07; 1,97] p=0,0178
ECOG-PS ≥1	74/133 (55,6%)	17,35 [9,07; NA]	48/123 (39,0%)	NA [34,86; NA]	1,96 [1,19; 3,23] p=0,0080	1,43 [1,09; 1,86] p=0,0095	16,60% [4,50%; 28,70%] p=0,0070	1,65 [1,15; 2,37] p=0,0071
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8617								
männlich	103/209 (49,3%)	36,17 [15,15; NA]	70/202 (34,7%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,23; 2,73] p=0,0027	1,42 [1,13; 1,80] p=0,0032	14,60% [5,20%; 24,10%] p=0,0024	1,55 [1,15; 2,10] p=0,0045
weiblich	67/142 (47,2%)	NA [14,52; NA]	49/145 (33,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,09; 2,82] p=0,0210	1,40 [1,05; 1,86] p=0,0225	13,40% [2,10%; 24,60%] p=0,0197	1,49 [1,03; 2,16] p=0,0334
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4260								
50 bis <65 Jahre	99/205 (48,3%)	NA [20,37; NA]	76/207 (36,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [1,09; 2,39] p=0,0176	1,31 [1,05; 1,65] p=0,0185	11,60% [2,10%; 21,10%] p=0,0167	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0476

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
≥65 Jahre	52/93 (55,9%)	10,64 [1,64; NA]	32/87 (36,8%)	NA [26,94; NA]	2,18 [1,20; 3,96] p=0,0103	1,52 [1,09; 2,11] p=0,0127	19,10% [4,80%; 33,40%] p=0,0087	1,87 [1,20; 2,90] p=0,0056
<50 Jahre	19/53 (35,8%)	NA [33,87; NA]	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,89; 5,09] p=0,0860	1,73 [0,91; 3,27] p=0,0929	15,10% [-1,80%; 32,00%] p=0,0802	1,86 [0,88; 3,91] p=0,1023
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5718								
IgG	96/202 (47,5%)	NA [20,37; NA]	61/181 (33,7%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,18; 2,69] p=0,0061	1,41 [1,10; 1,81] p=0,0072	13,80% [4,10%; 23,60%] p=0,0054	1,45 [1,05; 2,00] p=0,0232
Nicht-IgG	35/76 (46,1%)	NA [7,88; NA]	29/94 (30,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,02; 3,59] p=0,0426	1,49 [1,01; 2,20] p=0,0432	15,20% [0,60%; 29,80%] p=0,0411	1,71 [1,04; 2,79] p=0,0334
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0253								
Stadium I	74/183 (40,4%)	NA [NA; NA]	64/176 (36,4%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4283	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4286	4,10% [-6,00%; 14,10%] p=0,4271	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4838
Stadium II	65/114 (57,0%)	20,37 [9,07; 44,12]	35/121 (28,9%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,90; 5,59] p<0,0001	1,97 [1,43; 2,72] p<0,0001	28,10% [15,90%; 40,30%] p<0,0001	2,28 [1,51; 3,43] p<0,0001
Stadium III	31/54 (57,4%)	8,54 [0,72; NA]	20/49 (40,8%)	NA [12,52; NA]	1,95 [0,89; 4,28] p=0,0942	1,41 [0,94; 2,12] p=0,1013	16,60% [-2,50%; 35,70%] p=0,0880	1,64 [0,93; 2,87] p=0,0866
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4735								

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
>65 bis 85 kg	90/174 (51,7%)	25,30 [10,12; NA]	49/145 (33,8%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,33; 3,31] p=0,0013	1,53 [1,17; 2,00] p=0,0019	17,90% [7,20%; 28,60%] p=0,0010	1,74 [1,23; 2,47] p=0,0018
>85 kg	41/95 (43,2%)	NA [19,35; NA]	25/89 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,05; 3,60] p=0,0337	1,54 [1,02; 2,30] p=0,0375	15,10% [1,40%; 28,70%] p=0,0305	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0603
≤65 kg	39/82 (47,6%)	NA [10,38; NA]	45/113 (39,8%)	NA [21,45; NA]	1,37 [0,77; 2,43] p=0,2826	1,19 [0,87; 1,65] p=0,2782	7,70% [-6,30%; 21,80%] p=0,2815	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3268
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6926								
60 bis <90 ml/min	79/146 (54,1%)	16,72 [9,07; NA]	52/139 (37,4%)	NA [37,16; NA]	1,97 [1,23; 3,17] p=0,0048	1,45 [1,11; 1,88] p=0,0057	16,70% [5,30%; 28,10%] p=0,0041	1,63 [1,15; 2,31] p=0,0064
≥90 ml/min	69/174 (39,7%)	NA [NA; NA]	55/181 (30,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,97; 2,33] p=0,0675	1,30 [0,98; 1,74] p=0,0688	9,30% [-0,60%; 19,20%] p=0,0661	1,36 [0,95; 1,94] p=0,0892
<60 ml/min	22/31 (71,0%)	8,54 [1,41; 25,30]	12/27 (44,4%)	21,45 [9,72; NA]	3,06 [1,03; 9,04] p=0,0426	1,60 [0,99; 2,58] p=0,0550	26,50% [1,90%; 51,20%] p=0,0348	1,72 [0,85; 3,48] p=0,1327
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	31/351 (8,8%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,20; 4,42] p=0,0098	2,19 [1,19; 4,04] p=0,0121	4,80% [1,20%; 8,40%] p=0,0093	2,16 [1,15; 4,06] p=0,0168
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2048								

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
weiß	29/326 (8,9%)	NA [NA; NA]	11/318 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,34; 5,55] p=0,0043	2,57 [1,31; 5,06] p=0,0062	5,40% [1,80%; 9,10%] p=0,0038	2,50 [1,25; 5,02] p=0,0095
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,12; 4,92] p=0,7690	0,77 [0,14; 4,26] p=0,7679	-2,30% [-17,70%; 13,00%] p=0,7648	0,76 [0,13; 4,54] p=0,7626
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9844								
Europa	31/317 (9,8%)	NA [NA; NA]	12/309 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,35; 5,33] p=0,0036	2,52 [1,32; 4,81] p=0,0052	5,90% [2,00%; 9,80%] p=0,0032	2,48 [1,27; 4,82] p=0,0077
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30% [-12,40%; 1,80%] p=0,1462	NA [NA; NA] p=0,9977
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3460								
normal	26/309 (8,4%)	NA [NA; NA]	13/300 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,02; 4,03] p=0,0399	1,94 [1,02; 3,71] p=0,0443	4,10% [0,20%; 7,90%] p=0,0382	1,89 [0,97; 3,67] p=0,0619
beeinträchtigt	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	6,22 [0,70; 55,56] p=0,0678	5,59 [0,68; 45,98] p=0,1091	9,80% [-0,90%; 20,40%] p=0,0714	5,49 [0,64; 47,05] p=0,1200
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7330								
Standardrisiko	22/262 (8,4%)	NA [NA; NA]	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,93; 3,94] p=0,0764	1,83 [0,93; 3,63] p=0,0816	3,80% [-0,40%; 8,00%] p=0,0753	1,78 [0,88; 3,60] p=0,1082
Hochrisiko	7/74 (9,5%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,81 [0,77; 19,00] p=0,0829	3,55 [0,76; 16,52] p=0,1067	6,80% [-0,80%; 14,40%] p=0,0798	3,51 [0,73; 16,92] p=0,1175

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
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6283								
<65 Jahre	22/258 (8,5%)	NA [NA; NA]	11/260 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,00; 4,45] p=0,0455	2,02 [1,00; 4,07] p=0,0507	4,30% [0,10%; 8,50%] p=0,0447	1,96 [0,95; 4,03] p=0,0698
≥65 Jahre	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,79; 11,47] p=0,0950	2,81 [0,79; 10,03] p=0,1122	6,20% [-0,90%; 13,40%] p=0,0867	2,83 [0,77; 10,47] p=0,1182
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2872								
ECOG-PS ≥1	19/133 (14,3%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	3,25 [1,25; 8,43] p=0,0115	2,93 [1,21; 7,09] p=0,0173	9,40% [2,30%; 16,50%] p=0,0090	2,92 [1,17; 7,31] p=0,0223
ECOG-PS 0	12/218 (5,5%)	NA [NA; NA]	8/224 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,63; 3,93] p=0,3288	1,54 [0,64; 3,70] p=0,3325	1,90% [-1,90%; 5,80%] p=0,3291	1,51 [0,62; 3,69] p=0,3688
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2113								
weiblich	17/142 (12,0%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,81 [1,36; 10,62] p=0,0068	3,47 [1,32; 9,16] p=0,0119	8,50% [2,40%; 14,60%] p=0,0063	3,39 [1,25; 9,21] p=0,0164
männlich	14/209 (6,7%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,65; 3,64] p=0,3232	1,50 [0,67; 3,40] p=0,3266	2,20% [-2,20%; 6,70%] p=0,3205	1,46 [0,63; 3,38] p=0,3747
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7408								

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
50 bis <65 Jahre	18/205 (8,8%)	NA [NA; NA]	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,02; 5,64] p=0,0404	2,27 [1,01; 5,11] p=0,0471	4,90% [0,20%; 9,60%] p=0,0395	2,19 [0,95; 5,04] p=0,0650
≥65 Jahre	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,79; 11,47] p=0,0950	2,81 [0,79; 10,03] p=0,1122	6,20% [-0,90%; 13,40%] p=0,0867	2,83 [0,77; 10,47] p=0,1182
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,29; 6,40] p=0,6971	1,33 [0,31; 5,67] p=0,6969	1,90% [-7,60%; 11,30%] p=0,6955	1,36 [0,30; 6,06] p=0,6903
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2023								
IgG	15/202 (7,4%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,72; 4,19] p=0,2170	1,68 [0,73; 3,87] p=0,2229	3,00% [-1,70%; 7,70%] p=0,2095	1,53 [0,65; 3,61] p=0,3344
Nicht-IgG	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	5,41 [1,11; 26,30] p=0,0210	4,95 [1,08; 22,61] p=0,0392	8,40% [0,90%; 15,90%] p=0,0280	5,04 [1,07; 23,71] p=0,0409
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1228								
Stadium I	14/183 (7,7%)	NA [NA; NA]	4/176 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,56 [1,15; 11,04] p=0,0198	3,37 [1,13; 10,03] p=0,0293	5,40% [0,90%; 9,80%] p=0,0175	3,35 [1,10; 10,18] p=0,0330
Stadium II	12/114 (10,5%)	NA [NA; NA]	4/121 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,08; 11,00] p=0,0284	3,18 [1,06; 9,59] p=0,0395	7,20% [0,70%; 13,70%] p=0,0288	2,98 [0,96; 9,26] p=0,0586
Stadium III	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,21; 2,57] p=0,6259	0,76 [0,25; 2,32] p=0,6254	-3,00% [-15,00%; 9,00%] p=0,6258	0,74 [0,22; 2,42] p=0,6147

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3024								
≤65 kg	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	5,68 [1,53; 21,07] p=0,0042	5,05 [1,46; 17,54] p=0,0107	10,80% [2,80%; 18,70%] p=0,0080	4,90 [1,37; 17,58] p=0,0147
>65 bis 85 kg	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,64; 5,57] p=0,2424	1,83 [0,65; 5,16] p=0,2505	2,90% [-1,80%; 7,60%] p=0,2287	1,78 [0,62; 5,13] p=0,2855
>85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	6/89 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,49; 4,25] p=0,4997	1,41 [0,52; 3,79] p=0,5013	2,70% [-5,10%; 10,60%] p=0,4958	1,40 [0,50; 3,93] p=0,5258
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6654								
60 bis <90 ml/min	16/146 (11,0%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	3,30 [1,17; 9,27] p=0,0176	3,05 [1,15; 8,09] p=0,0254	7,40% [1,40%; 13,30%] p=0,0151	2,95 [1,08; 8,07] p=0,0346
≥90 ml/min	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/181 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,64; 4,43] p=0,2927	1,64 [0,65; 4,12] p=0,2975	2,50% [-2,10%; 7,00%] p=0,2934	1,61 [0,63; 4,16] p=0,3236
<60 ml/min	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,31; 11,01] p=0,4968	1,74 [0,35; 8,78] p=0,5011	5,50% [-9,90%; 20,90%] p=0,4840	1,62 [0,30; 8,89] p=0,5776
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE)								
Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,43 [1,25; 15,68] p=0,0120	4,32 [1,23; 15,09] p=0,0221	2,80% [0,60%; 5,00%] p=0,0113	4,15 [1,18; 14,56] p=0,0264

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
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9897								
weiß	11/326 (3,4%)	NA [NA; NA]	3/318 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,01; 13,27] p=0,0346	3,58 [1,01; 12,70] p=0,0487	2,40% [0,20%; 4,70%] p=0,0326	3,39 [0,94; 12,16] p=0,0610
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9920								
Europa	12/317 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/309 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,01 [1,12; 14,36] p=0,0214	3,90 [1,11; 13,68] p=0,0336	2,80% [0,40%; 5,20%] p=0,0198	3,72 [1,05; 13,18] p=0,0421
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9914								
normal	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/300 (1,0%)	NA [NA; NA]	3,31 [0,90; 12,15] p=0,0565	3,24 [0,90; 11,64] p=0,0722	2,20% [0,00%; 4,50%] p=0,0537	3,01 [0,83; 10,94] p=0,0947
beeinträchtigt	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-0,60%; 14,90%] p=0,0723	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5670								
Standardrisiko	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	2/262 (0,8%)	NA [NA; NA]	6,24 [1,38; 28,16] p=0,0068	6,00 [1,36; 26,55] p=0,0182	3,80% [1,10%; 6,60%] p=0,0064	5,64 [1,26; 25,22] p=0,0235
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,51] p=0,9924	1,01 [0,07; 15,90] p=0,9924	0,00% [-3,70%;	1,05 [0,07; 16,88] p=0,9697

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
							3,70% p=0,9924	
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9905								
<65 Jahre	11/258 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/260 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [1,80%; 6,70%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,10; 3,77] p=0,5975	0,62 [0,11; 3,64] p=0,6001	-1,30% [-6,10%; 3,50%] p=0,5990	0,61 [0,10; 3,68] p=0,5939
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9905								
ECOG-PS ≥1	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/123 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [1,50%; 9,10%] p=0,0066	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS 0	6/218 (2,8%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,52; 8,44] p=0,2935	2,06 [0,52; 8,11] p=0,3039	1,40% [-1,20%; 4,10%] p=0,2946	1,95 [0,49; 7,79] p=0,3466
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2783								
männlich	9/209 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/202 (0,5%)	NA [NA; NA]	9,04 [1,14; 72,06] p=0,0123	8,70 [1,11; 68,04] p=0,0393	3,80% [0,90%; 6,70%] p=0,0105	8,51 [1,08; 67,22] p=0,0422
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,37; 11,50] p=0,3955	2,04 [0,38; 10,97] p=0,4052	1,40% [-1,90%; 4,80%] p=0,3958	1,83 [0,34; 10,04] p=0,4844
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								

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
50 bis <65 Jahre	11/205 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,30%; 8,50%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,10; 3,77] p=0,5975	0,62 [0,11; 3,64] p=0,6001	-1,30% [-6,10%; 3,50%] p=0,5990	0,61 [0,10; 3,68] p=0,5939
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7399								
IgG	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/181 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,17 [0,89; 19,58] p=0,0503	4,03 [0,88; 18,42] p=0,0720	3,40% [0,10%; 6,60%] p=0,0419	3,81 [0,82; 17,67] p=0,0871
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,22; 28,26] p=0,4415	2,47 [0,23; 26,76] p=0,4560	1,60% [-2,60%; 5,70%] p=0,4594	2,48 [0,23; 27,35] p=0,4584
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8200								
Stadium I	8/183 (4,4%)	NA [NA; NA]	0/176 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [1,40%; 7,30%] p=0,0038	NA [NA; NA] NA
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,28; 28,09] p=0,3588	2,72 [0,29; 25,31] p=0,3787	3,50% [-3,80%; 10,80%] p=0,3440	2,46 [0,25; 23,76] p=0,4376
Stadium II	2/114 (1,8%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,15; 7,67] p=0,9522	1,06 [0,15; 7,41] p=0,9521	0,10% [-3,20%; 3,40%] p=0,9521	1,03 [0,14; 7,34] p=0,9739
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8811								

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
>65 bis 85 kg	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,61; 14,66] p=0,1563	2,92 [0,61; 13,82] p=0,1775	2,60% [-0,80%; 6,10%] p=0,1368	2,84 [0,59; 13,68] p=0,1933
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [0,80%; 9,80%] p=0,0216	NA [NA; NA] NA
≤65 kg	1/82 (1,2%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,09; 22,43] p=0,8194	1,38 [0,09; 21,71] p=0,8197	0,30% [-2,60%; 3,30%] p=0,8233	1,09 [0,07; 17,75] p=0,9501
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Mundtrockenheit (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=1,0000								
≥90 ml/min	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [1,10%; 6,90%] p=0,0069	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	3/139 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,48; 7,92] p=0,3473	1,90 [0,49; 7,47] p=0,3556	2,00% [-2,10%; 6,00%] p=0,3421	1,80 [0,45; 7,21] p=0,4064
<60 ml/min	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE)								
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,27; 9,59] p=0,0100	3,38 [1,26; 9,07] p=0,0158	3,40% [0,80%; 6,00%] p=0,0093	3,42 [1,26; 9,27] p=0,0157
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9914								
weiß	16/326 (4,9%)	NA [NA; NA]	5/318 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,23 [1,17; 8,93] p=0,0173	3,12 [1,16; 8,42] p=0,0245	3,30% [0,60%; 6,10%] p=0,0160	3,16 [1,16; 8,64] p=0,0246

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	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3712								
Europa	14/317 (4,4%)	NA [NA; NA]	3/309 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,71 [1,34; 16,57] p=0,0081	4,55 [1,32; 15,67] p=0,0164	3,40% [0,90%; 6,00%] p=0,0072	4,60 [1,32; 15,99] p=0,0165
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,27; 11,11] p=0,5558	1,68 [0,30; 9,44] p=0,5579	3,60% [-8,30%; 15,40%] p=0,5572	1,72 [0,29; 10,29] p=0,5525
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9889								
normal	15/309 (4,9%)	NA [NA; NA]	5/300 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,01 [1,08; 8,39] p=0,0275	2,91 [1,07; 7,91] p=0,0361	3,20% [0,40%; 6,00%] p=0,0257	2,95 [1,07; 8,11] p=0,0363
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-1,70%; 11,20%] p=0,1473	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Standardrisiko	17/262 (6,5%)	NA [NA; NA]	5/262 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,30; 9,81] p=0,0090	3,40 [1,27; 9,08] p=0,0146	4,60% [1,20%; 8,00%] p=0,0085	3,46 [1,28; 9,39] p=0,0146
Hochrisiko	0/74 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9992								
<65 Jahre	10/258 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/260 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,45 [0,94; 12,70] p=0,0479	3,36 [0,94; 12,07] p=0,0633	2,70% [0,00%; 5,40%] p=0,0473	3,39 [0,93; 12,31] p=0,0638
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,70; 17,13] p=0,1088	3,27 [0,70; 15,34] p=0,1322	5,20% [-1,00%; 11,40%] p=0,0994	3,38 [0,70; 16,26] p=0,1290
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4398								
ECOG-PS 0	10/218 (4,6%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,82; 8,56] p=0,0931	2,57 [0,82; 8,07] p=0,1061	2,80% [-0,50%; 6,10%] p=0,0935	2,59 [0,81; 8,25] p=0,1081
ECOG-PS ≥1	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	6,78 [0,82; 55,91] p=0,0413	6,47 [0,81; 51,87] p=0,0785	4,50% [0,30%; 8,60%] p=0,0340	6,59 [0,81; 53,58] p=0,0777
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8376								
männlich	13/209 (6,2%)	NA [NA; NA]	4/202 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,05; 10,24] p=0,0311	3,14 [1,04; 9,47] p=0,0421	4,20% [0,40%; 8,00%] p=0,0286	3,20 [1,04; 9,82] p=0,0419
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	4,17 [0,46; 37,81] p=0,1692	4,08 [0,46; 36,10] p=0,2056	2,10% [-0,90%; 5,20%] p=0,1697	4,13 [0,46; 36,91] p=0,2049
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9773								

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
50 bis <65 Jahre	8/205 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,72; 10,56] p=0,1229	2,69 [0,72; 10,01] p=0,1392	2,50% [-0,70%; 5,60%] p=0,1222	2,70 [0,72; 10,19] p=0,1418
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,70; 17,13] p=0,1088	3,27 [0,70; 15,34] p=0,1322	5,20% [-1,00%; 11,40%] p=0,0994	3,38 [0,70; 16,26] p=0,1290
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8637								
IgG	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	3/181 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,09 [0,84; 11,41] p=0,0760	2,99 [0,83; 10,68] p=0,0924	3,30% [-0,20%; 6,80%] p=0,0669	2,99 [0,82; 10,88] p=0,0958
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,82 [0,39; 37,51] p=0,2189	3,71 [0,39; 34,95] p=0,2519	2,90% [-2,00%; 7,70%] p=0,2433	3,75 [0,39; 36,08] p=0,2521
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6327								
Stadium I	10/183 (5,5%)	NA [NA; NA]	2/176 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,03 [1,09; 23,29] p=0,0228	4,81 [1,07; 21,64] p=0,0407	4,30% [0,70%; 8,00%] p=0,0200	4,90 [1,07; 22,38] p=0,0401
Stadium II	5/114 (4,4%)	NA [NA; NA]	3/121 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,42; 7,73] p=0,4215	1,77 [0,43; 7,23] p=0,4273	1,90% [-2,80%; 6,60%] p=0,4236	1,76 [0,42; 7,38] p=0,4370

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	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-1,30%; 8,70%] p=0,1495	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8638								
>65 bis 85 kg	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,94; 20,23] p=0,0415	4,17 [0,93; 18,71] p=0,0626	4,40% [0,40%; 8,30%] p=0,0300	4,25 [0,93; 19,39] p=0,0618
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,46; 12,79] p=0,2865	2,34 [0,47; 11,77] p=0,3014	3,00% [-2,40%; 8,50%] p=0,2776	2,30 [0,45; 11,84] p=0,3207
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,25; 31,41] p=0,3853	2,76 [0,25; 29,89] p=0,4045	1,60% [-2,20%; 5,30%] p=0,4177	2,78 [0,25; 30,68] p=0,4035
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5980								
60 bis <90 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,97 [0,83; 19,04] p=0,0643	3,81 [0,82; 17,62] p=0,0871	4,00% [-0,10%; 8,20%] p=0,0587	3,89 [0,83; 18,31] p=0,0859
≥90 ml/min	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	2/181 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,31 [0,90; 20,60] p=0,0471	4,16 [0,90; 19,32] p=0,0688	3,50% [0,00%; 7,00%] p=0,0482	4,21 [0,89; 19,84] p=0,0689
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,05; 14,56] p=0,9214	0,87 [0,06; 13,27] p=0,9208	-0,50% [-9,90%; 9,00%] p=0,9211	0,87 [0,05; 13,85] p=0,9193
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE)								

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,24; 15,30] p=0,0126	4,27 [1,23; 14,91] p=0,0227	2,80% [0,60%; 5,00%] p=0,0119	4,10 [1,17; 14,39] p=0,0278
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9913								
weiß	10/326 (3,1%)	NA [NA; NA]	3/318 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,32 [0,91; 12,19] p=0,0555	3,25 [0,90; 11,71] p=0,0712	2,10% [0,00%; 4,30%] p=0,0531	3,10 [0,85; 11,29] p=0,0855
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,00% [-0,70%; 24,70%] p=0,0648	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9917								
Europa	9/317 (2,8%)	NA [NA; NA]	3/309 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,98 [0,80; 11,12] p=0,0886	2,92 [0,80; 10,70] p=0,1050	1,90% [-0,30%; 4,00%] p=0,0856	2,85 [0,77; 10,54] p=0,1161
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [0,90%; 22,60%] p=0,0332	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9996								
normal	13/309 (4,2%)	NA [NA; NA]	3/300 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,35 [1,23; 15,41] p=0,0134	4,21 [1,21; 14,62] p=0,0237	3,20% [0,70%; 5,70%] p=0,0121	4,07 [1,16; 14,29] p=0,0285
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/47 (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

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Standardrisiko	7/262 (2,7%)	NA [NA; NA]	3/262 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,61; 9,27] p=0,2020	2,33 [0,61; 8,93] p=0,2158	1,50% [-0,80%; 3,90%] p=0,2008	2,21 [0,57; 8,55] p=0,2510
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,30%; 10,60%] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9918								
<65 Jahre	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	3/260 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,10 [0,83; 11,57] p=0,0777	3,02 [0,83; 11,04] p=0,0941	2,30% [-0,30%; 4,90%] p=0,0771	2,86 [0,77; 10,59] p=0,1149
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,40%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8226								
ECOG-PS ≥1	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	2/123 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,87 [0,81; 18,60] p=0,0707	3,70 [0,80; 17,08] p=0,0938	4,40% [-0,20%; 9,00%] p=0,0625	3,60 [0,76; 16,95] p=0,1056
ECOG-PS 0	5/218 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/224 (0,4%)	NA [NA; NA]	5,24 [0,61; 45,17] p=0,0938	5,14 [0,60; 43,62] p=0,1337	1,80% [-0,30%; 4,00%] p=0,0953	4,89 [0,57; 41,90] p=0,1473

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8461								
männlich	8/209 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/202 (1,0%)	NA [NA; NA]	3,98 [0,83; 18,98] p=0,0623	3,87 [0,83; 17,99] p=0,0847	2,80% [-0,10%; 5,80%] p=0,0583	3,81 [0,81; 17,93] p=0,0910
weiblich	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	5,25 [0,61; 45,56] p=0,0943	5,11 [0,60; 43,16] p=0,1344	2,80% [-0,50%; 6,10%] p=0,0943	4,83 [0,56; 41,34] p=0,1509
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9312								
50 bis <65 Jahre	7/205 (3,4%)	NA [NA; NA]	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	3,62 [0,74; 17,66] p=0,0895	3,53 [0,74; 16,81] p=0,1126	2,40% [-0,40%; 5,30%] p=0,0889	3,27 [0,68; 15,76] p=0,1400
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,40%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 23,19] p=0,5599	2,00 [0,19; 21,40] p=0,5665	1,90% [-4,40%; 8,20%] p=0,5574	2,03 [0,18; 22,34] p=0,5644
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9924								
IgG	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	2/181 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,43; 11,86] p=0,3182	2,24 [0,44; 11,40] p=0,3314	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3069	2,06 [0,40; 10,61] p=0,3897
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [-0,40%; 8,30%] p=0,0772	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6427								

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 I	6/183 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/176 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,93 [0,71; 49,78] p=0,0637	5,77 [0,70; 47,45] p=0,1030	2,70% [-0,10%; 5,50%] p=0,0586	5,58 [0,67; 46,32] p=0,1115
Stadium III	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [0,40%; 14,40%] p=0,0377	NA [NA; NA] NA
Stadium II	3/114 (2,6%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,26; 9,80] p=0,6041	1,59 [0,27; 9,36] p=0,6067	1,00% [-2,70%; 4,70%] p=0,6055	1,53 [0,26; 9,20] p=0,6388
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1915								
>65 bis 85 kg	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	8,78 [1,11; 69,43] p=0,0139	8,33 [1,08; 64,33] p=0,0420	5,10% [1,30%; 8,80%] p=0,0076	8,22 [1,05; 64,24] p=0,0446
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-0,90%; 5,80%] p=0,1522	NA [NA; NA] NA
>85 kg	1/95 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,04; 5,19] p=0,5237	0,47 [0,04; 5,08] p=0,5328	-1,20% [-4,90%; 2,50%] p=0,5269	0,45 [0,04; 4,98] p=0,5164
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9999								
60 bis <90 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [1,80%; 9,20%] p=0,0036	NA [NA; NA] NA
≥90 ml/min	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/181 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,31; 6,33] p=0,6644	1,39 [0,32; 6,11] p=0,6654	0,60% [-2,30%; 3,50%] p=0,6648	1,32 [0,30; 5,91] p=0,7148

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
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-3,00%; 9,40%] p=0,3094	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE)								
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,17; 1,02] p=0,0489	0,43 [0,18; 1,02] p=0,0559	-2,70% [-5,30%; 0,00%] p=0,0485	0,40 [0,17; 0,98] p=0,0461
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9915								
weiß	7/326 (2,1%)	NA [NA; NA]	15/318 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,18; 1,10] p=0,0729	0,46 [0,19; 1,10] p=0,0809	-2,60% [-5,40%; 0,20%] p=0,0732	0,43 [0,17; 1,05] p=0,0627
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6273								
Europa	6/317 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/309 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,29] p=0,1365	0,49 [0,18; 1,28] p=0,1453	-2,00% [-4,60%; 0,60%] p=0,1372	0,46 [0,17; 1,21] p=0,1152
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,43] p=0,2094	0,28 [0,03; 2,38] p=0,2433	-7,60% [-18,90%; 3,70%] p=0,1879	0,27 [0,03; 2,44] p=0,2450

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9896								
normal	7/309 (2,3%)	NA [NA; NA]	15/300 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,18; 1,10] p=0,0708	0,45 [0,19; 1,10] p=0,0789	-2,70% [-5,70%; 0,20%] p=0,0713	0,42 [0,17; 1,04] p=0,0606
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,30%; 2,00%] p=0,3121	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9384								
Standardrisiko	5/262 (1,9%)	NA [NA; NA]	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,17; 1,46] p=0,1907	0,50 [0,17; 1,44] p=0,1999	-1,90% [-4,80%; 0,90%] p=0,1895	0,47 [0,16; 1,39] p=0,1749
Hochrisiko	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	6/75 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,06; 1,64] p=0,1529	0,34 [0,07; 1,62] p=0,1749	-5,30% [-12,50%; 1,90%] p=0,1474	0,32 [0,06; 1,56] p=0,1576
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5455								
<65 Jahre	6/258 (2,3%)	NA [NA; NA]	15/260 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,15; 1,02] p=0,0471	0,40 [0,16; 1,02] p=0,0558	-3,40% [-6,80%; - 0,10%] p=0,0457	0,37 [0,14; 0,96] p=0,0420
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 15,18] p=0,9623	0,94 [0,06; 14,73] p=0,9622	-0,10% [-3,10%; 3,00%] p=0,9622	0,89 [0,06; 14,29] p=0,9364

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1797								
ECOG-PS ≥1	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,23; 3,77] p=0,9107	0,93 [0,24; 3,62] p=0,9106	-0,20% [-4,50%; 4,00%] p=0,9107	0,91 [0,23; 3,62] p=0,8877
ECOG-PS 0	3/218 (1,4%)	NA [NA; NA]	12/224 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,07; 0,89] p=0,0210	0,26 [0,07; 0,90] p=0,0333	-4,00% [-7,30%; -0,70%] p=0,0191	0,23 [0,07; 0,83] p=0,0246
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2060								
männlich	6/209 (2,9%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,22; 1,81] p=0,3923	0,64 [0,23; 1,78] p=0,3959	-1,60% [-5,20%; 2,10%] p=0,3930	0,61 [0,22; 1,72] p=0,3511
weiblich	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,02; 1,15] p=0,0342	0,15 [0,02; 1,17] p=0,0700	-4,10% [-7,90%; -0,40%] p=0,0312	0,13 [0,02; 1,07] p=0,0584
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8202								
50 bis <65 Jahre	5/205 (2,4%)	NA [NA; NA]	12/207 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0870	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0979	-3,40% [-7,20%; 0,50%] p=0,0849	0,39 [0,14; 1,11] p=0,0779
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,19] p=0,3103	0,33 [0,04; 3,10] p=0,3344	-3,80% [-11,00%; 3,40%] p=0,3056	0,29 [0,03; 2,84] p=0,2894

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
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 15,18] p=0,9623	0,94 [0,06; 14,73] p=0,9622	-0,10% [-3,10%; 3,00%] p=0,9622	0,89 [0,06; 14,29] p=0,9364
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3543								
IgG	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	9/181 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,08] p=0,0508	0,30 [0,08; 1,09] p=0,0666	-3,50% [-7,10%; 0,10%] p=0,0562	0,26 [0,07; 0,97] p=0,0448
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,13; 5,04] p=0,8304	0,82 [0,14; 4,81] p=0,8302	-0,60% [-5,60%; 4,50%] p=0,8282	0,80 [0,13; 4,78] p=0,8053
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6080								
Stadium I	4/183 (2,2%)	NA [NA; NA]	9/176 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,13; 1,37] p=0,1382	0,43 [0,13; 1,36] p=0,1508	-2,90% [-6,80%; 1,00%] p=0,1395	0,41 [0,13; 1,34] p=0,1399
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,12; 6,67] p=0,9214	0,91 [0,13; 6,20] p=0,9210	-0,40% [-7,90%; 7,10%] p=0,9212	0,89 [0,13; 6,31] p=0,9056
Stadium II	1/114 (0,9%)	NA [NA; NA]	5/121 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,02; 1,78] p=0,1146	0,21 [0,03; 1,79] p=0,1542	-3,30% [-7,20%; 0,70%] p=0,1052	0,18 [0,02; 1,54] p=0,1177
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7185								

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
>65 bis 85 kg	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 1,00] p=0,0364	0,28 [0,08; 1,01] p=0,0513	-4,50% [-8,90%; -0,10%] p=0,0447	0,27 [0,07; 0,98] p=0,0470
>85 kg	3/95 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,13; 2,36] p=0,4148	0,56 [0,14; 2,28] p=0,4206	-2,50% [-8,40%; 3,50%] p=0,4167	0,51 [0,12; 2,14] p=0,3564
≤65 kg	1/82 (1,2%)	NA [NA; NA]	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,06; 7,69] p=0,7585	0,69 [0,06; 7,47] p=0,7594	-0,60% [-3,90%; 2,80%] p=0,7510	0,69 [0,06; 7,64] p=0,7643
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6124								
≥90 ml/min	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,17; 1,51] p=0,2151	0,52 [0,18; 1,49] p=0,2238	-2,70% [-6,80%; 1,50%] p=0,2107	0,49 [0,17; 1,43] p=0,1893
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-3,00%; 9,40%] p=0,3094	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	1/146 (0,7%)	NA [NA; NA]	6/139 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,02; 1,29] p=0,0481	0,16 [0,02; 1,30] p=0,0864	-3,60% [-7,30%; 0,00%] p=0,0501	0,15 [0,02; 1,27] p=0,0817
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,74 [1,05; 7,10] p=0,0320	2,65 [1,05; 6,67] p=0,0390	2,80% [0,30%; 5,40%] p=0,0304	2,59 [1,01; 6,62] p=0,0471

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
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9911								
weiß	15/326 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/318 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,96; 6,55] p=0,0527	2,44 [0,96; 6,21] p=0,0614	2,70% [0,00%; 5,40%] p=0,0506	2,39 [0,93; 6,17] p=0,0708
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9902								
Europa	15/317 (4,7%)	NA [NA; NA]	6/309 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,96; 6,55] p=0,0528	2,44 [0,96; 6,20] p=0,0615	2,80% [0,00%; 5,60%] p=0,0507	2,37 [0,92; 6,11] p=0,0741
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9890								
normal	12/309 (3,9%)	NA [NA; NA]	6/300 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,73; 5,34] p=0,1704	1,94 [0,74; 5,11] p=0,1786	1,90% [-0,80%; 4,60%] p=0,1674	1,90 [0,71; 5,06] p=0,2001
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2891								
Standardrisiko	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	3/262 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,14 [1,16; 14,86] p=0,0185	4,00 [1,14; 14,01] p=0,0302	3,40% [0,60%; 6,30%] p=0,0178	3,85 [1,09; 13,65] p=0,0368

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	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,11] p=0,6613	0,68 [0,12; 3,93] p=0,6624	-1,30% [-7,10%; 4,50%] p=0,6596	0,68 [0,11; 4,05] p=0,6689
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4425								
<65 Jahre	15/258 (5,8%)	NA [NA; NA]	5/260 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,13; 8,79] p=0,0217	3,02 [1,11; 8,20] p=0,0297	3,90% [0,60%; 7,20%] p=0,0211	2,94 [1,07; 8,08] p=0,0371
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 15,18] p=0,9623	0,94 [0,06; 14,73] p=0,9622	-0,10% [-3,10%; 3,00%] p=0,9622	0,92 [0,06; 14,71] p=0,9531
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0331								
ECOG-PS 0	13/218 (6,0%)	NA [NA; NA]	2/224 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,04 [1,57; 31,57] p=0,0033	6,68 [1,52; 29,25] p=0,0117	5,10% [1,70%; 8,40%] p=0,0032	6,61 [1,49; 29,30] p=0,0129
ECOG-PS ≥1	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,15; 3,13] p=0,6259	0,69 [0,16; 3,04] p=0,6273	-1,00% [-5,00%; 3,00%] p=0,6275	0,66 [0,15; 2,94] p=0,5818
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2364								
männlich	9/209 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,58; 5,38] p=0,3069	1,74 [0,59; 5,10] p=0,3131	1,80% [-1,70%; 5,30%] p=0,3035	1,69 [0,56; 5,03] p=0,3492
weiblich	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	7,47 [0,91; 61,49] p=0,0294	7,15 [0,89; 57,36] p=0,0641	4,20% [0,40%; 8,00%] p=0,0290	6,99 [0,86; 56,86] p=0,0689

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
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7049								
50 bis <65 Jahre	13/205 (6,3%)	NA [NA; NA]	4/207 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,10; 10,72] p=0,0246	3,28 [1,09; 9,90] p=0,0349	4,40% [0,60%; 8,20%] p=0,0239	3,15 [1,03; 9,67] p=0,0448
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 23,19] p=0,5599	2,00 [0,19; 21,40] p=0,5665	1,90% [-4,40%; 8,20%] p=0,5574	2,00 [0,18; 22,06] p=0,5714
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 15,18] p=0,9623	0,94 [0,06; 14,73] p=0,9622	-0,10% [-3,10%; 3,00%] p=0,9622	0,92 [0,06; 14,71] p=0,9531
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3469								
IgG	8/202 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/181 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,69 [0,77; 17,61] p=0,0806	3,58 [0,77; 16,66] p=0,1034	2,90% [-0,20%; 5,90%] p=0,0702	3,45 [0,73; 16,26] p=0,1174
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,24; 6,36] p=0,7912	1,24 [0,26; 5,95] p=0,7909	0,80% [-4,90%; 6,40%] p=0,7927	1,21 [0,24; 5,99] p=0,8163
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9470								
Stadium I	9/183 (4,9%)	NA [NA; NA]	3/176 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,98 [0,79; 11,21] p=0,0908	2,88 [0,79; 10,48] p=0,1075	3,20% [-0,50%; 6,90%] p=0,0862	2,89 [0,78; 10,67] p=0,1116
Stadium II	4/114 (3,5%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,39; 12,05] p=0,3684	2,12 [0,40; 11,37] p=0,3793	1,90% [-2,20%; 5,90%] p=0,3715	1,98 [0,36; 10,80] p=0,4324

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	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,28; 28,09] p=0,3588	2,72 [0,29; 25,31] p=0,3787	3,50% [-3,80%; 10,80%] p=0,3440	2,50 [0,26; 24,02] p=0,4288
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8634								
>65 bis 85 kg	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,69; 9,72] p=0,1475	2,50 [0,69; 9,06] p=0,1632	3,10% [-0,90%; 7,10%] p=0,1307	2,52 [0,68; 9,33] p=0,1647
>85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,34; 10,71] p=0,4549	1,87 [0,35; 9,98] p=0,4618	2,00% [-3,10%; 7,00%] p=0,4486	1,72 [0,32; 9,41] p=0,5313
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,25 [0,43; 41,64] p=0,1785	4,13 [0,44; 39,04] p=0,2154	2,80% [-1,60%; 7,20%] p=0,2182	3,97 [0,41; 38,14] p=0,2328
SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Periphere sensomotorische Neuropathie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8392								
60 bis <90 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,97 [0,83; 19,04] p=0,0643	3,81 [0,82; 17,62] p=0,0871	4,00% [-0,10%; 8,20%] p=0,0587	3,70 [0,79; 17,42] p=0,0981
≥90 ml/min	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,63; 7,21] p=0,2140	2,08 [0,64; 6,78] p=0,2245	2,40% [-1,40%; 6,20%] p=0,2154	2,06 [0,62; 6,83] p=0,2387
<60 ml/min	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								

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	85/351 (24,2%)	NA [NA; NA]	51/347 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,26; 2,72] p=0,0015	1,65 [1,20; 2,26] p=0,0019	9,50% [3,70%; 15,40%] p=0,0014	1,52 [1,07; 2,16] p=0,0182
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7818								
weiß	76/326 (23,3%)	NA [NA; NA]	45/318 (14,2%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,23; 2,77] p=0,0029	1,65 [1,18; 2,30] p=0,0035	9,20% [3,20%; 15,10%] p=0,0027	1,52 [1,05; 2,20] p=0,0266
andere	9/25 (36,0%)	NA [16,92; NA]	6/29 (20,7%)	NA [31,51; NA]	2,16 [0,64; 7,26] p=0,2147	1,74 [0,72; 4,21] p=0,2193	15,30% [-8,60%; 39,20%] p=0,2093	1,78 [0,63; 5,01] p=0,2735
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1144								
Europa	82/317 (25,9%)	NA [NA; NA]	46/309 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,33; 2,98] p=0,0007	1,74 [1,25; 2,41] p=0,0009	11,00% [4,70%; 17,20%] p=0,0006	1,65 [1,15; 2,37] p=0,0064
Australien	3/34 (8,8%)	52,44 [52,44; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,14; 2,90] p=0,5618	0,67 [0,17; 2,60] p=0,5631	-4,30% [-18,70%; 10,00%] p=0,5543	0,53 [0,13; 2,26] p=0,3919
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7010								
normal	79/309 (25,6%)	NA [52,44; NA]	46/300 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,26; 2,84] p=0,0018	1,67 [1,20; 2,31] p=0,0022	10,20% [3,90%; 16,60%] p=0,0016	1,55 [1,08; 2,23] p=0,0178
beeinträchtigt	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,39; 4,97] p=0,6038	1,34 [0,44; 4,08] p=0,6032	3,60% [-10,10%; 17,40%] p=0,6037	1,22 [0,37; 3,99] p=0,7469

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
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3497								
Standardrisiko	65/262 (24,8%)	NA [52,44; NA]	44/262 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,06; 2,51] p=0,0239	1,48 [1,05; 2,08] p=0,0254	8,00% [1,10%; 14,90%] p=0,0231	1,33 [0,91; 1,96] p=0,1400
Hochrisiko	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	6/75 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,07; 8,02] p=0,0320	2,53 [1,04; 6,17] p=0,0408	12,30% [1,20%; 23,30%] p=0,0292	2,59 [1,00; 6,67] p=0,0491
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [3,25; NA]	1/10 (10,0%)	NA [37,78; NA]	4,50 [0,44; 46,17] p=0,1898	3,33 [0,46; 24,44] p=0,2362	23,30% [-6,90%; 53,60%] p=0,1305	3,31 [0,39; 28,40] p=0,2744
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6912								
<65 Jahre	60/258 (23,3%)	NA [NA; NA]	34/260 (13,1%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,27; 3,20] p=0,0027	1,78 [1,21; 2,61] p=0,0033	10,20% [3,60%; 16,80%] p=0,0024	1,61 [1,05; 2,45] p=0,0276
≥65 Jahre	25/93 (26,9%)	NA [NA; NA]	17/87 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,75; 3,05] p=0,2458	1,38 [0,80; 2,37] p=0,2490	7,30% [-4,90%; 19,60%] p=0,2410	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3157
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7465								
ECOG-PS 0	53/218 (24,3%)	NA [NA; NA]	34/224 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,11; 2,90] p=0,0159	1,60 [1,09; 2,36] p=0,0174	9,10% [1,80%; 16,50%] p=0,0153	1,47 [0,96; 2,26] p=0,0793
ECOG-PS ≥1	32/133 (24,1%)	52,44 [52,44; NA]	17/123 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,03; 3,78] p=0,0379	1,74 [1,02; 2,97] p=0,0421	10,20% [0,80%; 19,70%] p=0,0344	1,64 [0,91; 2,95] p=0,0997

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
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0886								
männlich	60/209 (28,7%)	NA [52,44; NA]	29/202 (14,4%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,47; 3,94] p=0,0004	2,00 [1,34; 2,98] p=0,0007	14,40% [6,50%; 22,20%] p=0,0003	1,90 [1,22; 2,96] p=0,0045
weiblich	25/142 (17,6%)	NA [NA; NA]	22/145 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,64; 2,23] p=0,5782	1,16 [0,69; 1,96] p=0,5781	2,40% [-6,10%; 11,00%] p=0,5776	1,04 [0,58; 1,84] p=0,9038
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8074								
50 bis <65 Jahre	47/205 (22,9%)	NA [52,44; NA]	28/207 (13,5%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,14; 3,18] p=0,0135	1,70 [1,11; 2,60] p=0,0152	9,40% [2,00%; 16,80%] p=0,0128	1,51 [0,94; 2,41] p=0,0856
≥65 Jahre	25/93 (26,9%)	NA [NA; NA]	17/87 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,75; 3,05] p=0,2458	1,38 [0,80; 2,37] p=0,2490	7,30% [-4,90%; 19,60%] p=0,2410	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3157
<50 Jahre	13/53 (24,5%)	NA [NA; NA]	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	2,55 [0,89; 7,31] p=0,0777	2,17 [0,89; 5,27] p=0,0883	13,20% [-1,20%; 27,60%] p=0,0719	2,01 [0,76; 5,30] p=0,1567
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7130								
IgG	47/202 (23,3%)	NA [NA; NA]	28/181 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,99; 2,78] p=0,0552	1,50 [0,99; 2,29] p=0,0584	7,80% [-0,10%; 15,70%] p=0,0517	1,31 [0,82; 2,10] p=0,2542
Nicht-IgG	17/76 (22,4%)	NA [52,44; NA]	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,88; 4,43] p=0,0989	1,75 [0,89; 3,44] p=0,1030	9,60% [-1,90%; 21,10%] p=0,1030	1,53 [0,73; 3,21] p=0,2591

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
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3875								
Stadium I	49/183 (26,8%)	NA [NA; NA]	26/176 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [1,24; 3,58] p=0,0052	1,81 [1,18; 2,78] p=0,0065	12,00% [3,70%; 20,30%] p=0,0045	1,85 [1,15; 2,97] p=0,0115
Stadium II	22/114 (19,3%)	NA [52,44; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,69; 2,71] p=0,3683	1,30 [0,73; 2,29] p=0,3691	4,40% [-5,20%; 14,00%] p=0,3679	1,03 [0,55; 1,93] p=0,9146
Stadium III	14/54 (25,9%)	NA [45,80; NA]	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,77; 5,74] p=0,1450	1,81 [0,80; 4,12] p=0,1547	11,60% [-3,60%; 26,90%] p=0,1347	1,55 [0,62; 3,85] p=0,3457
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2744								
>65 bis 85 kg	38/174 (21,8%)	NA [NA; NA]	23/145 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,84; 2,63] p=0,1772	1,38 [0,86; 2,20] p=0,1810	6,00% [-2,60%; 14,50%] p=0,1705	1,34 [0,80; 2,25] p=0,2673
>85 kg	30/95 (31,6%)	NA [52,44; NA]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	3,27 [1,52; 7,04] p=0,0018	2,56 [1,36; 4,79] p=0,0034	19,20% [7,60%; 30,80%] p=0,0011	2,37 [1,19; 4,73] p=0,0144
≤65 kg	17/82 (20,7%)	NA [NA; NA]	17/113 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,70; 3,10] p=0,3027	1,38 [0,75; 2,53] p=0,3022	5,70% [-5,30%; 16,70%] p=0,3097	1,13 [0,57; 2,21] p=0,7317
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3277								
≥90 ml/min	43/174 (24,7%)	NA [52,44; NA]	23/181 (12,7%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,29; 3,94] p=0,0037	1,95 [1,23; 3,09] p=0,0047	12,00% [4,00%; 20,00%] p=0,0034	1,92 [1,16; 3,19] p=0,0113

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
60 bis <90 ml/min	32/146 (21,9%)	NA [NA; NA]	24/139 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,75; 2,42] p=0,3241	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3255	4,70% [-4,50%; 13,80%] p=0,3213	1,09 [0,64; 1,85] p=0,7523
<60 ml/min	10/31 (32,3%)	NA [36,34; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	2,74 [0,74; 10,06] p=0,1248	2,18 [0,77; 6,15] p=0,1419	17,40% [-3,80%; 38,70%] p=0,1072	1,68 [0,53; 5,37] p=0,3820
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE)								
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	95/351 (27,1%)	NA [NA; NA]	61/347 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,21; 2,51] p=0,0028	1,53 [1,16; 2,04] p=0,0032	9,40% [3,30%; 15,50%] p=0,0025	1,60 [1,16; 2,20] p=0,0043
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5312								
weiß	88/326 (27,0%)	NA [NA; NA]	54/318 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,23; 2,65] p=0,0022	1,59 [1,18; 2,15] p=0,0026	10,00% [3,70%; 16,40%] p=0,0020	1,67 [1,19; 2,34] p=0,0031
andere	7/25 (28,0%)	NA [22,47; NA]	7/29 (24,1%)	NA [27,57; NA]	1,22 [0,36; 4,13] p=0,7490	1,16 [0,47; 2,85] p=0,7467	3,90% [-19,60%; 27,40%] p=0,7474	1,10 [0,38; 3,13] p=0,8641
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4366								
Europa	85/317 (26,8%)	NA [NA; NA]	51/309 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,25; 2,74] p=0,0018	1,63 [1,19; 2,21] p=0,0021	10,30% [3,90%; 16,70%] p=0,0016	1,70 [1,20; 2,40] p=0,0028
Australien	10/34 (29,4%)	NA [NA; NA]	10/38 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,42; 3,27] p=0,7712	1,12 [0,53; 2,35] p=0,7696	3,10% [-17,70%;	1,16 [0,48; 2,78] p=0,7446

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
							23,80% p=0,7700	
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9970								
normal	82/309 (26,5%)	NA [NA; NA]	51/300 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,19; 2,61] p=0,0044	1,56 [1,14; 2,13] p=0,0051	9,50% [3,00%; 16,00%] p=0,0041	1,61 [1,14; 2,29] p=0,0073
beeinträchtigt	13/42 (31,0%)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,64; 4,32] p=0,3006	1,46 [0,71; 2,96] p=0,3019	9,70% [-8,60%; 27,90%] p=0,2982	1,64 [0,72; 3,73] p=0,2418
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6020								
Standardrisiko	71/262 (27,1%)	NA [NA; NA]	45/262 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,18; 2,73] p=0,0063	1,58 [1,13; 2,20] p=0,0071	9,90% [2,90%; 17,00%] p=0,0059	1,64 [1,13; 2,39] p=0,0091
Hochrisiko	22/74 (29,7%)	NA [NA; NA]	14/75 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,86; 3,96] p=0,1159	1,59 [0,89; 2,87] p=0,1209	11,10% [-2,60%; 24,70%] p=0,1121	1,72 [0,88; 3,37] p=0,1113
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,05; NA]	0,61 [0,07; 5,28] p=0,6625	0,67 [0,11; 3,99] p=0,6569	-6,70% [-36,80%; 23,50%] p=0,6650	0,59 [0,08; 4,22] p=0,5964
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5134								
<65 Jahre	74/258 (28,7%)	NA [NA; NA]	46/260 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,23; 2,84] p=0,0031	1,62 [1,17; 2,24] p=0,0036	11,00% [3,80%; 18,20%] p=0,0028	1,71 [1,18; 2,46] p=0,0045
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [NA; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,67; 2,93] p=0,3722	1,31 [0,72; 2,37] p=0,3739	5,30% [-6,30%;]	1,33 [0,68; 2,57] 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] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							17,00% p=0,3681	
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1210								
ECOG-PS 0	61/218 (28,0%)	NA [NA; NA]	47/224 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,94; 2,27] p=0,0872	1,33 [0,96; 1,86] p=0,0888	7,00% [-1,00%; 15,00%] p=0,0862	1,36 [0,93; 2,00] p=0,1090
ECOG-PS ≥1	34/133 (25,6%)	NA [NA; NA]	14/123 (11,4%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,36; 5,27] p=0,0037	2,25 [1,27; 3,98] p=0,0056	14,20% [4,90%; 23,50%] p=0,0028	2,44 [1,31; 4,54] p=0,0050
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0131								
männlich	66/209 (31,6%)	NA [NA; NA]	31/202 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,55 [1,57; 4,12] p=0,0001	2,06 [1,41; 3,01] p=0,0002	16,20% [8,20%; 24,30%] p<0,0001	2,26 [1,47; 3,46] p=0,0002
weiblich	29/142 (20,4%)	NA [NA; NA]	30/145 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,56; 1,74] p=0,9554	0,99 [0,63; 1,56] p=0,9554	-0,30% [-9,60%; 9,10%] p=0,9553	0,96 [0,58; 1,61] p=0,8889
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6659								
50 bis <65 Jahre	59/205 (28,8%)	NA [NA; NA]	35/207 (16,9%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,24; 3,19] p=0,0041	1,70 [1,18; 2,47] p=0,0049	11,90% [3,80%; 19,90%] p=0,0038	1,82 [1,20; 2,76] p=0,0052
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [NA; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,67; 2,93] p=0,3722	1,31 [0,72; 2,37] p=0,3739	5,30% [-6,30%; 17,00%] p=0,3681	1,33 [0,68; 2,57] p=0,4032
<50 Jahre	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,62; 3,68] p=0,3688	1,36 [0,69; 2,69] p=0,3703	7,50% [-8,80%;	1,37 [0,63; 2,98] p=0,4277

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
							23,90% p=0,3647	
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0934								
IgG	54/202 (26,7%)	NA [NA; NA]	35/181 (19,3%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,94; 2,47] p=0,0875	1,38 [0,95; 2,01] p=0,0905	7,40% [-1,00%; 15,80%] p=0,0840	1,45 [0,94; 2,21] p=0,0894
Nicht-IgG	24/76 (31,6%)	NA [NA; NA]	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]	3,48 [1,57; 7,70] p=0,0015	2,70 [1,41; 5,15] p=0,0026	19,90% [7,60%; 32,20%] p=0,0015	2,96 [1,45; 6,04] p=0,0029
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7261								
Stadium I	54/183 (29,5%)	NA [NA; NA]	38/176 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,94; 2,46] p=0,0863	1,37 [0,95; 1,96] p=0,0887	7,90% [-1,10%; 16,90%] p=0,0839	1,43 [0,95; 2,17] p=0,0893
Stadium II	29/114 (25,4%)	NA [NA; NA]	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,07; 4,05] p=0,0282	1,81 [1,05; 3,11] p=0,0316	11,40% [1,30%; 21,50%] p=0,0273	1,90 [1,05; 3,46] p=0,0351
Stadium III	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,70; 5,96] p=0,1851	1,81 [0,74; 4,47] p=0,1945	10,00% [-4,40%; 24,40%] p=0,1743	1,78 [0,67; 4,75] p=0,2494
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4959								
>65 bis 85 kg	46/174 (26,4%)	NA [NA; NA]	26/145 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,96; 2,83] p=0,0708	1,47 [0,96; 2,26] p=0,0750	8,50% [-0,50%; 17,60%] p=0,0655	1,53 [0,94; 2,47] p=0,0834
>85 kg	31/95 (32,6%)	NA [NA; NA]	15/89 (16,9%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,19; 4,82] p=0,0138	1,94 [1,12; 3,34] p=0,0174	15,80% [3,60%;]	2,10 [1,14; 3,90] p=0,0180

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
							28,00% p=0,0114	
≤65 kg	18/82 (22,0%)	NA [NA; NA]	20/113 (17,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,64; 2,67] p=0,4605	1,24 [0,70; 2,19] p=0,4589	4,30% [-7,10%; 15,60%] p=0,4644	1,21 [0,64; 2,28] p=0,5665
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9333								
≥90 ml/min	48/174 (27,6%)	NA [NA; NA]	34/181 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,65 [1,00; 2,71] p=0,0495	1,47 [1,00; 2,16] p=0,0516	8,80% [0,10%; 17,50%] p=0,0485	1,54 [0,99; 2,39] p=0,0547
60 bis <90 ml/min	40/146 (27,4%)	NA [NA; NA]	24/139 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,02; 3,20] p=0,0408	1,59 [1,01; 2,49] p=0,0441	10,10% [0,50%; 19,70%] p=0,0382	1,67 [1,01; 2,77] p=0,0473
<60 ml/min	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,54; 10,11] p=0,2528	2,03 [0,58; 7,09] p=0,2662	11,50% [-7,40%; 30,40%] p=0,2342	1,95 [0,50; 7,53] p=0,3343
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE)								
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,02 [1,10; 22,93] p=0,0215	4,93 [1,08; 22,42] p=0,0392	2,30% [0,30%; 4,20%] p=0,0205	4,71 [1,03; 21,53] p=0,0455
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9938								
weiß	9/326 (2,8%)	NA [NA; NA]	2/318 (0,6%)	NA [NA; NA]	4,49 [0,96; 20,93] p=0,0370	4,39 [0,96; 20,16] p=0,0572	2,10% [0,20%; 4,10%] p=0,0348	4,27 [0,92; 19,77] p=0,0633
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%;	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
							11,70% p=0,3074	
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9919								
Europa	10/317 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/309 (0,3%)	NA [NA; NA]	10,03 [1,28; 78,85] p=0,0071	9,75 [1,25; 75,69] p=0,0294	2,80% [0,80%; 4,90%] p=0,0062	9,52 [1,22; 74,35] p=0,0317
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3108	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9996								
normal	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/300 (0,7%)	NA [NA; NA]	4,98 [1,08; 22,94] p=0,0227	4,85 [1,07; 21,97] p=0,0403	2,60% [0,40%; 4,70%] p=0,0207	4,74 [1,04; 21,63] p=0,0446
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Standardrisiko	9/262 (3,4%)	NA [NA; NA]	2/262 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,63 [0,99; 21,61] p=0,0331	4,50 [0,98; 20,63] p=0,0528	2,70% [0,20%; 5,10%] p=0,0322	4,40 [0,95; 20,36] p=0,0581
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9933								
<65 Jahre	8/258 (3,1%)	NA [NA; NA]	2/260 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,13 [0,87; 19,63] p=0,0541	4,03 [0,86; 18,80] p=0,0760	2,30% [0,00%; 4,70%] p=0,0535	4,00 [0,85; 18,82] p=0,0797

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
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,10%] p=0,1528	NA [NA; NA] NA
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9920								
ECOG-PS 0	7/218 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/224 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,68 [0,76; 17,93] p=0,0848	3,60 [0,76; 17,12] p=0,1079	2,30% [-0,30%; 5,00%] p=0,0858	3,52 [0,73; 16,97] p=0,1161
ECOG-PS ≥1	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	0/123 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30% [-0,30%; 4,80%] p=0,0798	NA [NA; NA] NA
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9930								
männlich	7/209 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/202 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30% [0,90%; 5,80%] p=0,0071	NA [NA; NA] NA
weiblich	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,25; 9,38] p=0,6355	1,53 [0,26; 9,03] p=0,6376	0,70% [-2,30%; 3,80%] p=0,6355	1,52 [0,26; 9,12] p=0,6445
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
50 bis <65 Jahre	5/205 (2,4%)	NA [NA; NA]	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,49; 13,36] p=0,2480	2,52 [0,49; 12,86] p=0,2650	1,50% [-1,00%; 4,00%] p=0,2476	2,47 [0,48; 12,73] p=0,2799
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%;	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
							5,10% p=0,1528	
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9934								
IgG	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50% [0,30%; 4,60%] p=0,0236	NA [NA; NA] NA
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,17; 9,04] p=0,8299	1,24 [0,18; 8,58] p=0,8297	0,50% [-4,10%; 5,10%] p=0,8312	1,19 [0,17; 8,43] p=0,8641
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9767								
Stadium II	4/114 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/121 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,48; 39,64] p=0,1553	4,25 [0,48; 37,42] p=0,1929	2,70% [-1,10%; 6,40%] p=0,1602	3,98 [0,44; 35,60] p=0,2173
Stadium I	3/183 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/176 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,30; 28,31] p=0,3344	2,88 [0,30; 27,48] p=0,3568	1,10% [-1,10%; 3,20%] p=0,3286	2,83 [0,29; 27,24] p=0,3672
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-0,60%; 11,70%] p=0,0747	NA [NA; NA] NA
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7813								
≤65 kg	4/82 (4,9%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	5,74 [0,63; 52,37] p=0,0824	5,51 [0,63; 48,41] p=0,1236	4,00% [-1,00%; 9,00%] p=0,1155	5,32 [0,59; 47,58] p=0,1351
>85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [0,20%; 8,20%] p=0,0410	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
>65 bis 85 kg	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,15; 18,66] p=0,6723	1,67 [0,15; 18,20] p=0,6753	0,50% [-1,60%; 2,50%] p=0,6647	1,67 [0,15; 18,39] p=0,6762
SOC Herzerkrankungen – PT Sinustachykardie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9977								
60 bis <90 ml/min	4/146 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/139 (0,7%)	NA [NA; NA]	3,89 [0,43; 35,22] p=0,1949	3,81 [0,43; 33,65] p=0,2291	2,00% [-1,00%; 5,00%] p=0,1865	3,68 [0,41; 32,96] p=0,2440
≥90 ml/min	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/181 (0,6%)	NA [NA; NA]	4,24 [0,47; 38,27] p=0,1633	4,16 [0,47; 36,86] p=0,2002	1,70% [-0,70%; 4,20%] p=0,1666	4,18 [0,47; 37,37] p=0,2011
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/27 (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
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	28/351 (8,0%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,15 [1,80; 9,58] p=0,0003	3,96 [1,74; 8,99] p=0,0010	6,00% [2,70%; 9,20%] p=0,0003	3,35 [1,46; 7,68] p=0,0044
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6722								
weiß	26/326 (8,0%)	NA [NA; NA]	6/318 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,51 [1,83; 11,10] p=0,0004	4,23 [1,76; 10,13] p=0,0012	6,10% [2,80%; 9,40%] p=0,0003	3,71 [1,52; 9,01] p=0,0038
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,21; 28,58] p=0,4707	2,32 [0,22; 24,09] p=0,4809	4,60% [-8,00%; 17,10%] p=0,4767	2,17 [0,20; 23,89] p=0,5285
vHypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4108								

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
Europa	24/317 (7,6%)	NA [NA; NA]	5/309 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,98 [1,88; 13,23] p=0,0004	4,68 [1,81; 12,11] p=0,0015	6,00% [2,70%; 9,20%] p=0,0003	4,16 [1,59; 10,90] p=0,0038
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,41; 14,02] p=0,3224	2,23 [0,44; 11,44] p=0,3344	6,50% [-6,40%; 19,50%] p=0,3251	1,98 [0,36; 10,87] p=0,4311
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3679								
normal	27/309 (8,7%)	NA [NA; NA]	6/300 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,69 [1,91; 11,53] p=0,0002	4,37 [1,83; 10,43] p=0,0009	6,70% [3,20%; 10,30%] p=0,0002	3,82 [1,58; 9,27] p=0,0030
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,52] p=0,9362	1,12 [0,07; 17,34] p=0,9359	0,30% [-5,90%; 6,40%] p=0,9360	1,05 [0,07; 16,83] p=0,9710
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9999								
Standardrisiko	23/262 (8,8%)	NA [NA; NA]	7/262 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,51 [1,48; 8,32] p=0,0026	3,29 [1,44; 7,52] p=0,0049	6,10% [2,20%; 10,10%] p=0,0024	2,83 [1,22; 6,61] p=0,0159
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,30%; 10,60%] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8064								

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
<65 Jahre	23/258 (8,9%)	NA [NA; NA]	6/260 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,14 [1,66; 10,35] p=0,0011	3,86 [1,60; 9,33] p=0,0027	6,60% [2,70%; 10,50%] p=0,0010	3,28 [1,34; 8,07] p=0,0096
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,89 [0,56; 42,69] p=0,1154	4,68 [0,56; 39,24] p=0,1551	4,20% [-0,90%; 9,30%] p=0,1044	4,62 [0,54; 39,51] p=0,1627
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8953								
ECOG-PS ≥1	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,42; 13,35] p=0,0056	3,93 [1,36; 11,36] p=0,0115	9,50% [3,00%; 16,00%] p=0,0040	3,62 [1,22; 10,76] p=0,0207
ECOG-PS 0	11/218 (5,0%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	3,92 [1,08; 14,23] p=0,0263	3,77 [1,07; 13,32] p=0,0395	3,70% [0,40%; 7,00%] p=0,0264	3,20 [0,89; 11,49] p=0,0743
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4073								
männlich	15/209 (7,2%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	3,05 [1,09; 8,54] p=0,0270	2,90 [1,07; 7,83] p=0,0357	4,70% [0,60%; 8,80%] p=0,0247	2,65 [0,96; 7,28] p=0,0597
weiblich	13/142 (9,2%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	7,21 [1,60; 32,54] p=0,0031	6,64 [1,52; 28,89] p=0,0116	7,80% [2,70%; 12,90%] p=0,0029	5,50 [1,24; 24,42] p=0,0249
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2476								
50 bis <65 Jahre	19/205 (9,3%)	NA [NA; NA]	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	6,95 [2,02; 23,85] p=0,0004	6,39 [1,92; 21,28] p=0,0025	7,80% [3,50%; 12,10%] p=0,0004	5,49 [1,62; 18,56] p=0,0062
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,89 [0,56; 42,69] p=0,1154	4,68 [0,56; 39,24] p=0,1551	4,20% [-0,90%; 9,30%] p=0,1044	4,62 [0,54; 39,51] 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] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							9,30% p=0,1044	
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,29; 6,40] p=0,6971	1,33 [0,31; 5,67] p=0,6969	1,90% [-7,60%; 11,30%] p=0,6955	1,07 [0,24; 4,81] p=0,9304
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9876								
IgG	14/202 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,62 [0,93; 7,43] p=0,0610	2,51 [0,92; 6,83] p=0,0717	4,20% [-0,10%; 8,40%] p=0,0539	2,06 [0,74; 5,72] p=0,1668
Nicht-IgG	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [3,60%; 17,40%] p=0,0028	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7111								
Stadium I	12/183 (6,6%)	NA [NA; NA]	4/176 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,95; 9,54] p=0,0495	2,88 [0,95; 8,78] p=0,0619	4,30% [0,10%; 8,50%] p=0,0460	2,69 [0,87; 8,36] p=0,0861
Stadium III	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	9,60 [1,17; 78,84] p=0,0127	8,17 [1,07; 62,15] p=0,0425	14,60% [3,90%; 25,30%] p=0,0074	7,11 [0,90; 56,28] p=0,0632
Stadium II	7/114 (6,1%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,89 [0,79; 19,15] p=0,0738	3,71 [0,79; 17,51] p=0,0971	4,50% [-0,50%; 9,40%] p=0,0761	2,83 [0,58; 13,66] p=0,1960
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7744								
>65 bis 85 kg	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,33 [1,08; 10,25] p=0,0279	3,13 [1,06; 9,21] p=0,0388	5,90% [0,90%; 10,80%] p=0,0203	2,95 [0,98; 8,91] p=0,0544

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	7/95 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,70; 17,12] p=0,1085	3,28 [0,70; 15,37] p=0,1318	5,10% [-1,00%; 11,20%] p=0,0993	2,76 [0,57; 13,27] p=0,2061
≤65 kg	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	8,84 [1,04; 74,92] p=0,0174	8,27 [1,01; 67,37] p=0,0484	6,40% [0,50%; 12,30%] p=0,0325	6,45 [0,78; 53,73] p=0,0847
SOC Erkrankungen des Immunsystems – PT Hypogammaglobulinämie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7861								
≥90 ml/min	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,57 [1,14; 11,18] p=0,0205	3,38 [1,12; 10,17] p=0,0301	5,30% [0,80%; 9,70%] p=0,0206	3,09 [1,01; 9,49] p=0,0484
60 bis <90 ml/min	12/146 (8,2%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	6,13 [1,35; 27,93] p=0,0082	5,71 [1,30; 25,06] p=0,0209	6,80% [1,90%; 11,70%] p=0,0064	4,80 [1,07; 21,46] p=0,0402
<60 ml/min	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,27; 28,50] p=0,3746	2,61 [0,29; 23,67] p=0,3929	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3532	2,24 [0,23; 21,69] p=0,4866

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

Signifikante SOC und PT - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)Tabelle 4-17 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	261/351 (74,4%)	7,59 [4,93; 9,00]	213/347 (61,4%)	15,64 [12,52; 20,07]	1,83 [1,32; 2,53] p=0,0002	1,21 [1,09; 1,34] p=0,0003	13,00% [6,10%; 19,90%] p=0,0002	1,54 [1,29; 1,85] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6623								
weiß	242/326 (74,2%)	7,39 [4,73; 9,23]	192/318 (60,4%)	15,77 [12,22; 20,70]	1,89 [1,35; 2,64] p=0,0002	1,23 [1,10; 1,37] p=0,0002	13,90% [6,70%; 21,00%] p=0,0002	1,57 [1,30; 1,90] p<0,0001
andere	19/25 (76,0%)	8,54 [0,72; 10,05]	21/29 (72,4%)	15,18 [6,90; 22,44]	1,21 [0,35; 4,12] p=0,7664	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7633	3,60% [-19,80%; 26,90%] p=0,7633	1,35 [0,72; 2,53] p=0,3441
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2528								
Europa	236/317 (74,4%)	5,68 [3,94; 8,64]	187/309 (60,5%)	15,64 [12,22; 20,07]	1,90 [1,35; 2,67] p=0,0002	1,23 [1,10; 1,37] p=0,0002	13,90% [6,70%; 21,20%] p=0,0002	1,60 [1,32; 1,94] p<0,0001
Australien	25/34 (73,5%)	10,12 [7,39; 16,03]	26/38 (68,4%)	16,16 [5,39; 24,90]	1,28 [0,46; 3,57] p=0,6364	1,07 [0,80; 1,44] p=0,6330	5,10% [-15,80%; 26,00%] p=0,6325	1,15 [0,66; 1,99] p=0,6294
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4981								

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
normal	230/309 (74,4%)	7,59 [4,93; 9,23]	186/300 (62,0%)	15,44 [11,99; 20,70]	1,78 [1,26; 2,52] p=0,0010	1,20 [1,07; 1,34] p=0,0011	12,40% [5,10%; 19,80%] p=0,0009	1,51 [1,24; 1,83] p<0,0001
beeinträchtigt	31/42 (73,8%)	4,73 [1,41; 11,89]	27/47 (57,4%)	19,25 [10,88; NA]	2,09 [0,85; 5,13] p=0,1078	1,28 [0,95; 1,74] p=0,1072	16,40% [-3,00%; 35,80%] p=0,0984	1,83 [1,09; 3,08] p=0,0233
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1120								
<65 Jahre	190/258 (73,6%)	8,38 [5,39; 9,23]	164/260 (63,1%)	15,18 [11,73; 20,07]	1,64 [1,13; 2,38] p=0,0098	1,17 [1,04; 1,31] p=0,0102	10,60% [2,60%; 18,50%] p=0,0092	1,42 [1,15; 1,75] p=0,0010
≥65 Jahre	71/93 (76,3%)	2,00 [1,15; 9,46]	49/87 (56,3%)	17,18 [11,96; 30,23]	2,50 [1,32; 4,74] p=0,0045	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0060	20,00% [6,50%; 33,60%] p=0,0037	1,96 [1,36; 2,82] p=0,0003
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4145								
Standardrisiko	190/262 (72,5%)	8,41 [5,45; 9,27]	159/262 (60,7%)	17,18 [11,96; 22,37]	1,71 [1,18; 2,47] p=0,0041	1,20 [1,06; 1,35] p=0,0044	11,80% [3,80%; 19,80%] p=0,0038	1,47 [1,19; 1,82] p=0,0003
Hochrisiko	61/74 (82,4%)	1,41 [0,72; 6,90]	49/75 (65,3%)	13,11 [10,19; 16,69]	2,49 [1,16; 5,35] p=0,0180	1,26 [1,04; 1,53] p=0,0198	17,10% [3,30%; 30,90%] p=0,0154	1,91 [1,31; 2,79] p=0,0008
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	12,98 [0,72; NA]	5/10 (50,0%)	39,38 [0,92; NA]	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4142	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4308	16,70% [-22,40%; 55,80%] p=0,4036	1,50 [0,51; 4,40] p=0,4587
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2836								

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
50 bis <65 Jahre	156/205 (76,1%)	7,79 [4,17; 9,23]	135/207 (65,2%)	13,47 [10,19; 19,22]	1,70 [1,10; 2,61] p=0,0155	1,17 [1,03; 1,32] p=0,0161	10,90% [2,20%; 19,60%] p=0,0146	1,42 [1,13; 1,79] p=0,0029
≥65 Jahre	71/93 (76,3%)	2,00 [1,15; 9,46]	49/87 (56,3%)	17,18 [11,96; 30,23]	2,50 [1,32; 4,74] p=0,0045	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0060	20,00% [6,50%; 33,60%] p=0,0037	1,96 [1,36; 2,82] p=0,0003
<50 Jahre	34/53 (64,2%)	8,90 [5,45; 17,74]	29/53 (54,7%)	28,09 [12,22; NA]	1,48 [0,68; 3,23] p=0,3249	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3254	9,40% [-9,20%; 28,00%] p=0,3204	1,41 [0,86; 2,32] p=0,1744
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4940								
IgG	155/202 (76,7%)	5,52 [2,33; 9,23]	106/181 (58,6%)	18,10 [12,52; 24,74]	2,33 [1,50; 3,63] p=0,0001	1,31 [1,13; 1,51] p=0,0002	18,20% [8,90%; 27,40%] p=0,0001	1,73 [1,35; 2,21] p<0,0001
Nicht-IgG	58/76 (76,3%)	5,68 [0,95; 10,64]	62/94 (66,0%)	13,11 [9,76; 24,84]	1,66 [0,84; 3,28] p=0,1417	1,16 [0,95; 1,40] p=0,1360	10,40% [-3,20%; 23,90%] p=0,1335	1,46 [1,02; 2,09] p=0,0402
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9209								
ECOG-PS 0	155/218 (71,1%)	8,54 [5,45; 10,05]	129/224 (57,6%)	19,25 [13,31; 27,93]	1,81 [1,22; 2,69] p=0,0031	1,24 [1,07; 1,42] p=0,0033	13,50% [4,70%; 22,30%] p=0,0027	1,56 [1,24; 1,97] p=0,0002
ECOG-PS ≥1	106/133 (79,7%)	4,21 [1,45; 8,41]	84/123 (68,3%)	12,22 [9,66; 16,69]	1,82 [1,03; 3,22] p=0,0375	1,17 [1,01; 1,35] p=0,0406	11,40% [0,70%; 22,10%] p=0,0366	1,49 [1,12; 1,99] p=0,0066
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8153								

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	148/209 (70,8%)	7,79 [4,40; 9,36]	120/202 (59,4%)	19,25 [12,22; 24,84]	1,66 [1,10; 2,50] p=0,0153	1,19 [1,03; 1,38] p=0,0164	11,40% [2,30%; 20,60%] p=0,0146	1,51 [1,19; 1,92] p=0,0008
weiblich	113/142 (79,6%)	6,08 [1,45; 9,23]	93/145 (64,1%)	13,70 [10,48; 18,07]	2,18 [1,28; 3,70] p=0,0037	1,24 [1,07; 1,44] p=0,0042	15,40% [5,20%; 25,70%] p=0,0031	1,61 [1,22; 2,12] p=0,0007
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1456								
Stadium I	125/183 (68,3%)	9,46 [8,41; 12,03]	108/176 (61,4%)	19,22 [12,22; 24,90]	1,36 [0,88; 2,10] p=0,1689	1,11 [0,95; 1,30] p=0,1704	6,90% [-2,90%; 16,80%] p=0,1675	1,35 [1,04; 1,74] p=0,0236
Stadium II	92/114 (80,7%)	1,61 [0,92; 6,90]	71/121 (58,7%)	16,16 [12,88; 22,37]	2,94 [1,63; 5,31] p=0,0003	1,38 [1,16; 1,64] p=0,0003	22,00% [10,60%; 33,40%] p=0,0001	1,97 [1,44; 2,68] p<0,0001
Stadium III	44/54 (81,5%)	1,92 [0,72; 8,31]	34/49 (69,4%)	7,56 [2,10; 19,91]	1,94 [0,78; 4,86] p=0,1548	1,17 [0,94; 1,47] p=0,1622	12,10% [-4,50%; 28,60%] p=0,1520	1,45 [0,92; 2,27] p=0,1094
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5687								
>65 bis 85 kg	123/174 (70,7%)	8,54 [4,40; 10,12]	90/145 (62,1%)	14,75 [11,73; 20,07]	1,47 [0,92; 2,35] p=0,1041	1,14 [0,97; 1,33] p=0,1093	8,60% [-1,80%; 19,00%] p=0,1042	1,43 [1,09; 1,88] p=0,0096
≤65 kg	69/82 (84,1%)	1,74 [0,72; 7,59]	75/113 (66,4%)	11,99 [9,33; 16,36]	2,69 [1,32; 5,47] p=0,0054	1,27 [1,08; 1,49] p=0,0040	17,80% [6,00%; 29,50%] p=0,0031	1,77 [1,27; 2,46] p=0,0007
>85 kg	69/95 (72,6%)	8,57 [5,39; 12,03]	48/89 (53,9%)	28,09 [15,18; 39,36]	2,27 [1,23; 4,19] p=0,0086	1,35 [1,07; 1,69] p=0,0106	18,70% [5,00%;	1,70 [1,18; 2,46] p=0,0049

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
							32,40% p=0,0075	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5205								
≥90 ml/min	119/174 (68,4%)	9,23 [6,04; 11,89]	108/181 (59,7%)	19,25 [12,52; 28,78]	1,46 [0,94; 2,26] p=0,0875	1,15 [0,98; 1,34] p=0,0879	8,70% [-1,20%; 18,70%] p=0,0854	1,43 [1,10; 1,86] p=0,0069
60 bis <90 ml/min	115/146 (78,8%)	4,93 [0,95; 8,77]	85/139 (61,2%)	15,44 [10,28; 22,37]	2,36 [1,40; 3,98] p=0,0012	1,29 [1,10; 1,51] p=0,0016	17,60% [7,10%; 28,10%] p=0,0010	1,71 [1,29; 2,26] p=0,0002
<60 ml/min	27/31 (87,1%)	2,00 [0,72; 8,31]	20/27 (74,1%)	5,65 [2,10; 11,99]	2,36 [0,61; 9,18] p=0,2109	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2240	13,00% [-7,30%; 33,30%] p=0,2088	1,37 [0,77; 2,45] p=0,2845
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	218/351 (62,1%)	12,22 [10,05; 16,59]	177/347 (51,0%)	24,90 [20,70; 33,94]	1,57 [1,16; 2,12] p=0,0032	1,22 [1,07; 1,39] p=0,0035	11,10% [3,80%; 18,40%] p=0,0030	1,47 [1,20; 1,79] p=0,0002
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9165								
weiß	201/326 (61,7%)	12,98 [10,22; 17,58]	159/318 (50,0%)	26,94 [19,91; 36,34]	1,61 [1,18; 2,20] p=0,0029	1,23 [1,07; 1,42] p=0,0032	11,70% [4,00%; 19,30%] p=0,0027	1,47 [1,19; 1,81] p=0,0003
andere	17/25 (68,0%)	10,05 [0,95; 24,25]	18/29 (62,1%)	22,44 [15,18; 34,37]	1,30 [0,42; 4,01] p=0,6521	1,10 [0,74; 1,62] p=0,6477	5,90% [-19,50%; 31,40%] p=0,6475	1,50 [0,77; 2,91] p=0,2365

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4000								
Europa	197/317 (62,1%)	11,53 [9,79; 15,74]	155/309 (50,2%)	26,94 [20,07; 35,91]	1,63 [1,19; 2,24] p=0,0025	1,24 [1,08; 1,43] p=0,0028	12,00% [4,30%; 19,70%] p=0,0023	1,51 [1,22; 1,86] p=0,0001
Australien	21/34 (61,8%)	16,03 [9,69; 29,47]	22/38 (57,9%)	24,74 [16,16; 40,25]	1,18 [0,46; 3,02] p=0,7399	1,07 [0,73; 1,56] p=0,7378	3,90% [-18,80%; 26,50%] p=0,7378	1,16 [0,64; 2,11] p=0,6302
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3011								
normal	190/309 (61,5%)	13,27 [10,35; 17,87]	154/300 (51,3%)	25,43 [20,30; 33,94]	1,51 [1,10; 2,09] p=0,0116	1,20 [1,04; 1,38] p=0,0122	10,20% [2,30%; 18,00%] p=0,0111	1,41 [1,14; 1,74] p=0,0016
beeinträchtigt	28/42 (66,7%)	9,72 [1,64; 15,74]	23/47 (48,9%)	24,90 [12,22; NA]	2,09 [0,88; 4,93] p=0,0932	1,36 [0,95; 1,96] p=0,0941	17,70% [-2,50%; 37,90%] p=0,0852	1,90 [1,09; 3,30] p=0,0237
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1967								
<65 Jahre	159/258 (61,6%)	12,22 [9,69; 17,97]	138/260 (53,1%)	23,49 [19,22; 33,94]	1,42 [1,00; 2,01] p=0,0494	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0501	8,60% [0,10%; 17,00%] p=0,0483	1,35 [1,07; 1,69] p=0,0103
≥65 Jahre	59/93 (63,4%)	12,68 [9,69; 17,94]	39/87 (44,8%)	30,13 [18,10; NA]	2,14 [1,18; 3,88] p=0,0125	1,42 [1,07; 1,87] p=0,0149	18,60% [4,30%; 32,90%] p=0,0108	1,89 [1,26; 2,84] p=0,0021
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8628								

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
Standardrisiko	160/262 (61,1%)	11,99 [9,89; 17,94]	130/262 (49,6%)	27,93 [21,16; 40,25]	1,59 [1,13; 2,25] p=0,0084	1,23 [1,05; 1,44] p=0,0089	11,50% [3,00%; 19,90%] p=0,0080	1,46 [1,16; 1,84] p=0,0014
Hochrisiko	49/74 (66,2%)	10,58 [2,79; 17,87]	42/75 (56,0%)	16,69 [13,11; 30,23]	1,54 [0,79; 2,99] p=0,2025	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2036	10,20% [-5,40%; 25,80%] p=0,1983	1,56 [1,03; 2,37] p=0,0337
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	24,25 [0,72; NA]	5/10 (50,0%)	39,38 [0,92; NA]	1,50 [0,30; 7,53] p=0,6287	1,20 [0,57; 2,53] p=0,6314	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,20 [0,40; 3,60] p=0,7440
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3222								
50 bis <65 Jahre	133/205 (64,9%)	10,97 [9,30; 16,03]	112/207 (54,1%)	22,34 [16,59; 33,54]	1,57 [1,05; 2,33] p=0,0262	1,20 [1,02; 1,41] p=0,0270	10,80% [1,30%; 20,20%] p=0,0250	1,41 [1,09; 1,81] p=0,0077
≥65 Jahre	59/93 (63,4%)	12,68 [9,69; 17,94]	39/87 (44,8%)	30,13 [18,10; NA]	2,14 [1,18; 3,88] p=0,0125	1,42 [1,07; 1,87] p=0,0149	18,60% [4,30%; 32,90%] p=0,0108	1,89 [1,26; 2,84] p=0,0021
<50 Jahre	26/53 (49,1%)	31,93 [10,02; NA]	26/53 (49,1%)	42,38 [15,31; NA]	1,00 [0,47; 2,14] p=1,0000	1,00 [0,68; 1,47] p=1,0000	0,00% [-19,00%; 19,00%] p=1,0000	1,11 [0,64; 1,91] p=0,7109
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2223								
IgG	131/202 (64,9%)	11,27 [9,69; 14,52]	88/181 (48,6%)	28,09 [19,55; 42,38]	1,95 [1,29; 2,94] p=0,0014	1,33 [1,11; 1,60] p=0,0018	16,20% [6,40%; 26,00%] p=0,0012	1,66 [1,27; 2,17] p=0,0002
Nicht-IgG	49/76 (64,5%)	13,60 [9,36; 22,31]	54/94 (57,4%)	22,37 [13,70; 32,03]	1,34 [0,72; 2,51] p=0,3527	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3482	7,00% [-7,70%;	1,23 [0,84; 1,82] p=0,2895

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
							21,70% p=0,3483	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9521								
ECOG-PS 0	128/218 (58,7%)	12,98 [9,72; 23,29]	108/224 (48,2%)	33,81 [22,34; NA]	1,53 [1,05; 2,23] p=0,0271	1,22 [1,02; 1,45] p=0,0278	10,50% [1,30%; 19,70%] p=0,0260	1,46 [1,13; 1,89] p=0,0035
ECOG-PS ≥1	90/133 (67,7%)	12,22 [9,23; 14,52]	69/123 (56,1%)	20,30 [16,59; 26,81]	1,64 [0,98; 2,72] p=0,0570	1,21 [0,99; 1,47] p=0,0602	11,60% [-0,30%; 23,40%] p=0,0554	1,43 [1,05; 1,96] p=0,0250
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4913								
männlich	118/209 (56,5%)	15,74 [10,48; 27,83]	98/202 (48,5%)	32,03 [22,37; 42,38]	1,38 [0,93; 2,03] p=0,1073	1,16 [0,97; 1,40] p=0,1088	7,90% [-1,70%; 17,60%] p=0,1058	1,37 [1,05; 1,80] p=0,0203
weiblich	100/142 (70,4%)	10,28 [8,54; 13,60]	79/145 (54,5%)	18,92 [15,18; 30,23]	1,99 [1,22; 3,24] p=0,0054	1,29 [1,08; 1,55] p=0,0060	15,90% [4,90%; 27,00%] p=0,0047	1,60 [1,19; 2,15] p=0,0018
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2738								
Stadium I	108/183 (59,0%)	15,74 [10,35; 29,47]	95/176 (54,0%)	24,90 [20,70; 37,09]	1,23 [0,81; 1,86] p=0,3363	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3369	5,00% [-5,20%; 15,30%] p=0,3351	1,26 [0,96; 1,66] p=0,0975
Stadium II	78/114 (68,4%)	11,27 [2,79; 14,32]	59/121 (48,8%)	24,74 [16,59; NA]	2,28 [1,34; 3,88] p=0,0023	1,40 [1,13; 1,75] p=0,0027	19,70% [7,30%; 32,00%] p=0,0018	1,77 [1,26; 2,48] p=0,0009

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 III	32/54 (59,3%)	10,22 [1,97; 19,32]	23/49 (46,9%)	28,78 [10,78; NA]	1,64 [0,75; 3,59] p=0,2129	1,26 [0,87; 1,83] p=0,2180	12,30% [-6,80%; 31,50%] p=0,2075	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0740
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2258								
>65 bis 85 kg	100/174 (57,5%)	15,15 [10,28; 27,37]	76/145 (52,4%)	22,41 [18,07; 36,34]	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3665	1,10 [0,90; 1,34] p=0,3690	5,10% [-5,90%; 16,00%] p=0,3656	1,28 [0,95; 1,72] p=0,1068
≤65 kg	63/82 (76,8%)	7,59 [0,92; 12,68]	63/113 (55,8%)	19,55 [13,70; 30,23]	2,63 [1,40; 4,96] p=0,0024	1,38 [1,13; 1,69] p=0,0019	21,10% [8,10%; 34,00%] p=0,0014	1,91 [1,35; 2,71] p=0,0003
>85 kg	55/95 (57,9%)	14,32 [9,79; NA]	38/89 (42,7%)	37,09 [24,74; NA]	1,84 [1,03; 3,31] p=0,0399	1,36 [1,01; 1,82] p=0,0434	15,20% [0,90%; 29,50%] p=0,0371	1,58 [1,05; 2,39] p=0,0296
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3951								
60 bis <90 ml/min	100/146 (68,5%)	9,82 [8,54; 13,60]	72/139 (51,8%)	22,41 [16,76; 35,09]	2,02 [1,25; 3,28] p=0,0040	1,32 [1,09; 1,61] p=0,0049	16,70% [5,50%; 27,90%] p=0,0035	1,68 [1,24; 2,28] p=0,0008
≥90 ml/min	96/174 (55,2%)	14,52 [11,56; 38,83]	91/181 (50,3%)	32,43 [20,96; 42,38]	1,22 [0,80; 1,85] p=0,3563	1,10 [0,90; 1,34] p=0,3559	4,90% [-5,50%; 15,30%] p=0,3550	1,27 [0,96; 1,70] p=0,0988
<60 ml/min	22/31 (71,0%)	12,68 [1,61; 23,29]	14/27 (51,9%)	12,22 [7,36; NA]	2,27 [0,77; 6,70] p=0,1379	1,37 [0,89; 2,10] p=0,1502	19,10% [-5,60%; 43,80%] p=0,1294	1,48 [0,75; 2,90] p=0,2551
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	102/351 (29,1%)	NA [NA; NA]	60/347 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,37; 2,82] p=0,0002	1,68 [1,27; 2,23] p=0,0003	11,80% [5,60%; 17,90%] p=0,0002	1,76 [1,28; 2,42] p=0,0005
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3474								
weiß	94/326 (28,8%)	NA [NA; NA]	57/318 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,28; 2,69] p=0,0011	1,61 [1,20; 2,15] p=0,0013	10,90% [4,40%; 17,40%] p=0,0010	1,67 [1,20; 2,32] p=0,0023
andere	8/25 (32,0%)	NA [15,67; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	4,08 [0,95; 17,58] p=0,0510	3,09 [0,92; 10,42] p=0,0683	21,70% [0,30%; 43,00%] p=0,0471	3,11 [0,82; 11,72] p=0,0941
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3368								
Europa	90/317 (28,4%)	NA [NA; NA]	49/309 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,42; 3,11] p=0,0002	1,79 [1,31; 2,44] p=0,0002	12,50% [6,10%; 19,00%] p=0,0001	1,86 [1,32; 2,64] p=0,0004
Australien	12/34 (35,3%)	NA [11,07; NA]	11/38 (28,9%)	NA [34,86; NA]	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5669	1,22 [0,62; 2,39] p=0,5647	6,30% [-15,20%; 27,90%] p=0,5644	1,17 [0,52; 2,66] p=0,7009
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2912								
normal	90/309 (29,1%)	NA [NA; NA]	55/300 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,25; 2,68] p=0,0018	1,59 [1,18; 2,13] p=0,0021	10,80% [4,10%; 17,50%] p=0,0016	1,63 [1,17; 2,28] p=0,0042

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
beeinträchtigt	12/42 (28,6%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	3,36 [1,07; 10,54] p=0,0326	2,69 [1,03; 6,99] p=0,0430	17,90% [1,70%; 34,20%] p=0,0306	2,90 [1,02; 8,24] p=0,0454
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1962								
<65 Jahre	61/258 (23,6%)	NA [NA; NA]	40/260 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,09; 2,65] p=0,0178	1,54 [1,07; 2,20] p=0,0192	8,30% [1,50%; 15,00%] p=0,0171	1,51 [1,01; 2,25] p=0,0441
≥65 Jahre	41/93 (44,1%)	NA [9,46; NA]	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	2,64 [1,39; 5,04] p=0,0029	1,92 [1,23; 3,00] p=0,0043	21,10% [7,70%; 34,50%] p=0,0021	2,32 [1,36; 3,96] p=0,0021
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4639								
Standardrisiko	70/262 (26,7%)	NA [NA; NA]	45/262 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,15; 2,68] p=0,0084	1,56 [1,11; 2,17] p=0,0093	9,50% [2,50%; 16,60%] p=0,0079	1,56 [1,07; 2,27] p=0,0202
Hochrisiko	30/74 (40,5%)	NA [10,64; NA]	15/75 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,31; 5,67] p=0,0065	2,03 [1,19; 3,44] p=0,0090	20,50% [6,20%; 34,90%] p=0,0051	2,39 [1,29; 4,45] p=0,0059
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4314								
50 bis <65 Jahre	55/205 (26,8%)	NA [NA; NA]	36/207 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,08; 2,80] p=0,0211	1,54 [1,06; 2,24] p=0,0228	9,40% [1,50%; 17,40%] p=0,0202	1,50 [0,99; 2,29] p=0,0574

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 Jahre	41/93 (44,1%)	NA [9,46; NA]	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	2,64 [1,39; 5,04] p=0,0029	1,92 [1,23; 3,00] p=0,0043	21,10% [7,70%; 34,50%] p=0,0021	2,32 [1,36; 3,96] p=0,0021
<50 Jahre	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,41; 5,89] p=0,5083	1,50 [0,45; 5,01] p=0,5101	3,80% [-7,30%; 14,90%] p=0,5054	1,52 [0,43; 5,38] p=0,5176
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8737								
IgG	56/202 (27,7%)	NA [NA; NA]	29/181 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,22; 3,32] p=0,0060	1,73 [1,16; 2,58] p=0,0074	11,70% [3,50%; 19,90%] p=0,0050	1,76 [1,12; 2,75] p=0,0139
Nicht-IgG	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,95; 4,38] p=0,0649	1,77 [0,96; 3,26] p=0,0685	11,40% [-0,80%; 23,70%] p=0,0674	1,88 [0,95; 3,73] p=0,0695
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2068								
ECOG-PS 0	59/218 (27,1%)	NA [NA; NA]	30/224 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,48; 3,90] p=0,0003	2,02 [1,36; 3,01] p=0,0005	13,70% [6,30%; 21,10%] p=0,0003	2,10 [1,35; 3,26] p=0,0009
ECOG-PS ≥1	43/133 (32,3%)	NA [NA; NA]	30/123 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,85; 2,56] p=0,1606	1,33 [0,89; 1,97] p=0,1636	7,90% [-3,00%; 18,90%] p=0,1567	1,37 [0,86; 2,18] p=0,1884
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6777								

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	65/209 (31,1%)	NA [NA; NA]	36/202 (17,8%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,31; 3,31] p=0,0018	1,75 [1,22; 2,50] p=0,0023	13,30% [5,10%; 21,50%] p=0,0015	1,83 [1,22; 2,76] p=0,0035
weiblich	37/142 (26,1%)	NA [NA; NA]	24/145 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,00; 3,16] p=0,0495	1,57 [0,99; 2,49] p=0,0525	9,50% [0,10%; 18,90%] p=0,0479	1,59 [0,95; 2,67] p=0,0750
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1414								
Stadium II	42/114 (36,8%)	NA [NA; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	3,34 [1,78; 6,26] p=0,0001	2,48 [1,52; 4,04] p=0,0003	22,00% [11,10%; 32,90%] p<0,0001	2,68 [1,54; 4,66] p=0,0005
Stadium I	40/183 (21,9%)	NA [NA; NA]	28/176 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,87; 2,52] p=0,1510	1,37 [0,89; 2,13] p=0,1536	5,90% [-2,10%; 14,00%] p=0,1483	1,38 [0,85; 2,24] p=0,1880
Stadium III	20/54 (37,0%)	NA [10,05; NA]	14/49 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,64; 3,37] p=0,3639	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3663	8,50% [-9,60%; 26,50%] p=0,3580	1,34 [0,68; 2,65] p=0,4007
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0962								
>65 bis 85 kg	54/174 (31,0%)	NA [NA; NA]	27/145 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,16; 3,33] p=0,0113	1,67 [1,11; 2,50] p=0,0137	12,40% [3,10%; 21,80%] p=0,0093	1,77 [1,11; 2,80] p=0,0158
>85 kg	30/95 (31,6%)	NA [NA; NA]	10/89 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,65 [1,66; 8,01] p=0,0009	2,81 [1,46; 5,41] p=0,0020	20,30% [8,90%; 31,80%] p=0,0005	2,96 [1,45; 6,05] p=0,0030

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 kg	18/82 (22,0%)	NA [NA; NA]	23/113 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,55; 2,21] p=0,7875	1,08 [0,62; 1,86] p=0,7868	1,60% [-10,00%; 13,20%] p=0,7879	1,05 [0,57; 1,95] p=0,8773
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9992								
60 bis <90 ml/min	43/146 (29,5%)	NA [NA; NA]	25/139 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,09; 3,33] p=0,0234	1,64 [1,06; 2,53] p=0,0262	11,50% [1,70%; 21,20%] p=0,0214	1,72 [1,05; 2,81] p=0,0319
≥90 ml/min	41/174 (23,6%)	NA [NA; NA]	25/181 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,11; 3,33] p=0,0184	1,71 [1,09; 2,68] p=0,0205	9,80% [1,70%; 17,80%] p=0,0178	1,73 [1,05; 2,84] p=0,0316
<60 ml/min	18/31 (58,1%)	11,40 [6,18; NA]	10/27 (37,0%)	NA [10,19; NA]	2,35 [0,82; 6,78] p=0,1130	1,57 [0,88; 2,79] p=0,1258	21,00% [-4,10%; 46,20%] p=0,1015	1,70 [0,78; 3,67] p=0,1814
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,16; 11,01] p=0,0185	3,46 [1,15; 10,39] p=0,0273	2,80% [0,50%; 5,20%] p=0,0173	3,25 [1,07; 9,89] p=0,0377
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9913								
weiß	14/326 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/318 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,71 [1,34; 16,56] p=0,0080	4,55 [1,32; 15,69] p=0,0164	3,40% [0,90%; 5,80%] p=0,0072	4,29 [1,23; 14,94] p=0,0221
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%;	NA [NA; NA] p=0,9975

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
							3,20%] p=0,3088	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9914								
Europa	13/317 (4,1%)	NA [NA; NA]	4/309 (1,3%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,05; 10,11] p=0,0309	3,17 [1,04; 9,61] p=0,0417	2,80% [0,30%; 5,30%] p=0,0291	3,03 [0,99; 9,29] p=0,0527
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9888								
normal	14/309 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/300 (0,7%)	NA [NA; NA]	7,07 [1,59; 31,39] p=0,0029	6,80 [1,56; 29,65] p=0,0108	3,90% [1,40%; 6,40%] p=0,0024	6,40 [1,45; 28,16] p=0,0141
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-10,00%; 1,50%] p=0,1484	NA [NA; NA] p=0,9965
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2611								
<65 Jahre	11/258 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/260 (0,8%)	NA [NA; NA]	5,75 [1,26; 26,18] p=0,0111	5,54 [1,24; 24,76] p=0,0249	3,50% [0,80%; 6,20%] p=0,0107	5,14 [1,14; 23,21] p=0,0333
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,23; 8,69] p=0,7061	1,40 [0,24; 8,20] p=0,7068	0,90% [-3,80%; 5,70%] p=0,7037	1,37 [0,23; 8,22] p=0,7282
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								

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
Standardrisiko	13/262 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/262 (1,5%)	NA [NA; NA]	3,37 [1,08; 10,47] p=0,0266	3,25 [1,07; 9,84] p=0,0370	3,40% [0,40%; 6,50%] p=0,0258	3,04 [0,99; 9,34] p=0,0519
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4045								
50 bis <65 Jahre	9/205 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/207 (0,5%)	NA [NA; NA]	9,46 [1,19; 75,36] p=0,0101	9,09 [1,16; 71,08] p=0,0355	3,90% [0,90%; 6,90%] p=0,0097	8,27 [1,05; 65,34] p=0,0452
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,23; 8,69] p=0,7061	1,40 [0,24; 8,20] p=0,7068	0,90% [-3,80%; 5,70%] p=0,7037	1,37 [0,23; 8,22] p=0,7282
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 23,19] p=0,5599	2,00 [0,19; 21,40] p=0,5665	1,90% [-4,40%; 8,20%] p=0,5574	1,99 [0,18; 21,90] p=0,5753
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4804								
IgG	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	1/181 (0,6%)	NA [NA; NA]	8,39 [1,05; 66,92] p=0,0169	8,06 [1,03; 63,03] p=0,0466	3,90% [0,90%; 6,90%] p=0,0119	7,08 [0,90; 55,99] p=0,0634
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,22; 28,26] p=0,4415	2,47 [0,23; 26,76] p=0,4560	1,60% [-2,60%; 5,70%] p=0,4594	2,38 [0,22; 26,23] p=0,4795
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1325								

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	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	9,92 [1,25; 78,67] p=0,0083	9,25 [1,20; 71,19] p=0,0327	6,70% [2,00%; 11,50%] p=0,0057	8,73 [1,12; 68,25] p=0,0388
ECOG-PS 0	4/218 (1,8%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,30; 6,22] p=0,6769	1,37 [0,31; 6,05] p=0,6778	0,50% [-1,80%; 2,80%] p=0,6771	1,34 [0,30; 6,01] p=0,6987
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5083								
männlich	8/209 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,69; 10,10] p=0,1417	2,58 [0,69; 9,58] p=0,1575	2,30% [-0,70%; 5,40%] p=0,1373	2,53 [0,67; 9,53] p=0,1705
weiblich	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	6,35 [0,76; 53,46] p=0,0526	6,13 [0,75; 50,25] p=0,0913	3,50% [0,00%; 7,10%] p=0,0524	5,36 [0,64; 44,57] p=0,1203
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5446								
Stadium I	8/183 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/176 (0,6%)	NA [NA; NA]	8,00 [0,99; 64,64] p=0,0214	7,69 [0,97; 60,88] p=0,0532	3,80% [0,60%; 7,00%] p=0,0185	7,53 [0,94; 60,20] p=0,0570
Stadium II	4/114 (3,5%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,39; 12,05] p=0,3684	2,12 [0,40; 11,37] p=0,3793	1,90% [-2,20%; 5,90%] p=0,3715	1,86 [0,34; 10,19] p=0,4735
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,16; 21,02] p=0,6179	1,81 [0,17; 19,40] p=0,6220	1,70% [-4,70%; 8,10%] p=0,6109	1,63 [0,15; 18,15] p=0,6893
Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8118								

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
>85 kg	6/95 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,58; 14,93] p=0,1774	2,81 [0,58; 13,56] p=0,1982	4,10% [-1,70%; 9,80%] p=0,1677	2,72 [0,55; 13,50] p=0,2199
≤65 kg	5/82 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [0,90%; 11,30%] p=0,0210	NA [NA; NA] NA
>65 bis 85 kg	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,21; 7,61] p=0,8053	1,25 [0,21; 7,38] p=0,8054	0,30% [-2,40%; 3,10%] p=0,8031	1,15 [0,19; 6,90] p=0,8784
Lymphopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9997								
60 bis <90 ml/min	7/146 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,45 [0,70; 16,90] p=0,1060	3,33 [0,70; 15,77] p=0,1290	3,40% [-0,60%; 7,30%] p=0,0994	3,03 [0,63; 14,62] p=0,1666
≥90 ml/min	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	2/181 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,20 [0,64; 16,06] p=0,1375	3,12 [0,64; 15,25] p=0,1598	2,30% [-0,80%; 5,50%] p=0,1397	3,03 [0,61; 15,02] p=0,1749
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-3,00%; 9,40%] p=0,3094	NA [NA; NA] NA

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

Signifikante SOC und PT - Schwerwiegende UETabelle 4-18 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwerwiegende UE*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	40/351 (11,4%)	NA [NA; NA]	21/347 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,15; 3,47] p=0,0128	1,88 [1,13; 3,12] p=0,0144	5,30% [1,20%; 9,50%] p=0,0119	1,76 [1,04; 2,99] p=0,0360
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9851								
weiß	38/326 (11,7%)	NA [NA; NA]	21/318 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,07; 3,26] p=0,0264	1,76 [1,06; 2,94] p=0,0290	5,10% [0,60%; 9,50%] p=0,0252	1,65 [0,97; 2,81] p=0,0660
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA [NA; NA] NA
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1861								
normal	34/309 (11,0%)	NA [NA; NA]	20/300 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,97; 3,08] p=0,0600	1,65 [0,97; 2,80] p=0,0634	4,30% [-0,20%; 8,80%] p=0,0582	1,53 [0,88; 2,65] p=0,1342
beeinträchtigt	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	7,67 [0,88; 66,58] p=0,0344	6,71 [0,84; 53,51] p=0,0722	12,20% [0,80%; 23,50%] p=0,0359	6,51 [0,78; 54,11] p=0,0828
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5137								
Europa	38/317 (12,0%)	NA [NA; NA]	19/309 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,17; 3,69] p=0,0112	1,95 [1,15; 3,31] p=0,0132	5,80% [1,40%;	1,84 [1,06; 3,19] p=0,0305

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
							10,30% p=0,0104	
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,15; 8,46] p=0,9095	1,12 [0,17; 7,51] p=0,9089	0,60% [-10,00%; 11,20%] p=0,9091	0,96 [0,13; 6,90] p=0,9697
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2741								
Standardrisiko	27/262 (10,3%)	NA [NA; NA]	19/262 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,80; 2,71] p=0,2173	1,42 [0,81; 2,49] p=0,2199	3,10% [-1,80%; 7,90%] p=0,2162	1,31 [0,73; 2,36] p=0,3657
Hochrisiko	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	5,70 [1,21; 27,00] p=0,0153	5,07 [1,15; 22,35] p=0,0321	10,80% [2,20%; 19,40%] p=0,0134	4,71 [1,03; 21,56] p=0,0460
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [32,00; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-0,20%; 40,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0865								
<65 Jahre	31/258 (12,0%)	NA [NA; NA]	12/260 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,42; 5,63] p=0,0023	2,60 [1,37; 4,96] p=0,0036	7,40% [2,70%; 12,10%] p=0,0021	2,40 [1,23; 4,68] p=0,0101
≥65 Jahre	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,35; 2,46] p=0,8818	0,94 [0,39; 2,25] p=0,8814	-0,70% [-9,40%; 8,10%] p=0,8815	0,90 [0,36; 2,26] p=0,8165
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2546								
männlich	21/209 (10,0%)	NA [NA; NA]	14/202 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,74; 3,04] p=0,2583	1,45 [0,76; 2,77] p=0,2613	3,10% [-2,30%; 8,50%] p=0,2613	1,36 [0,69; 2,67] p=0,3759

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
							8,50% p=0,2556	
weiblich	19/142 (13,4%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,24; 7,49] p=0,0118	2,77 [1,20; 6,39] p=0,0167	8,60% [2,00%; 15,20%] p=0,0111	2,58 [1,08; 6,14] p=0,0322
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3529								
ECOG-PS 0	25/218 (11,5%)	NA [NA; NA]	11/224 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,20; 5,23] p=0,0118	2,33 [1,18; 4,63] p=0,0151	6,60% [1,50%; 11,60%] p=0,0116	2,18 [1,07; 4,43] p=0,0315
ECOG-PS ≥1	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	10/123 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,62; 3,33] p=0,3975	1,39 [0,65; 2,97] p=0,3996	3,10% [-4,10%; 10,40%] p=0,3932	1,29 [0,58; 2,87] p=0,5355
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3813								
IgG	19/202 (9,4%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,69; 3,10] p=0,3206	1,42 [0,71; 2,84] p=0,3235	2,80% [-2,60%; 8,20%] p=0,3151	1,22 [0,59; 2,52] p=0,5892
Nicht-IgG	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,77; 9,15] p=0,1135	2,47 [0,77; 7,90] p=0,1264	6,30% [-1,70%; 14,30%] p=0,1252	2,33 [0,70; 7,74] p=0,1683
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2280								
50 bis <65 Jahre	28/205 (13,7%)	NA [NA; NA]	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,36; 5,83] p=0,0039	2,57 [1,31; 5,02] p=0,0058	8,30% [2,70%; 14,00%] p=0,0035	2,36 [1,17; 4,74] p=0,0161
≥65 Jahre	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,35; 2,46] p=0,8818	0,94 [0,39; 2,25] p=0,8814	-0,70% [-9,40%; 8,00%] p=0,8165	0,90 [0,36; 2,26] p=0,8165

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
							8,10% p=0,8815	
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,31; 31,00] p=0,3103	3,00 [0,32; 27,93] p=0,3344	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,3056	2,78 [0,29; 26,80] p=0,3764
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4778								
>65 bis 85 kg	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,01; 5,48] p=0,0430	2,19 [1,00; 4,79] p=0,0503	6,60% [0,40%; 12,70%] p=0,0354	2,11 [0,93; 4,76] p=0,0728
>85 kg	10/95 (10,5%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,45; 3,17] p=0,7264	1,17 [0,48; 2,83] p=0,7261	1,50% [-7,00%; 10,10%] p=0,7250	1,06 [0,42; 2,70] p=0,8950
≤65 kg	9/82 (11,0%)	NA [NA; NA]	5/113 (4,4%)	NA [NA; NA]	2,66 [0,86; 8,27] p=0,0810	2,48 [0,86; 7,13] p=0,0916	6,60% [-1,20%; 14,30%] p=0,0978	2,23 [0,75; 6,68] p=0,1503
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0922								
≥90 ml/min	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	9/181 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,62 [1,17; 5,90] p=0,0164	2,43 [1,14; 5,15] p=0,0209	7,10% [1,30%; 12,90%] p=0,0162	2,30 [1,05; 5,03] p=0,0364
60 bis <90 ml/min	11/146 (7,5%)	NA [NA; NA]	11/139 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,40; 2,26] p=0,9047	0,95 [0,43; 2,13] p=0,9045	-0,40% [-6,60%; 5,80%] p=0,9046	0,89 [0,38; 2,04] p=0,7756
<60 ml/min	8/31 (25,8%)	NA [45,86; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	9,04 [1,05; 77,89] p=0,0215	6,97 [0,93; 52,20] p=0,0588	22,10% [5,10%; 39,10%] p=0,0107	5,81 [0,72; 46,50] p=0,0975

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
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie (Schwerwiegende UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6767								
Stadium I	23/183 (12,6%)	NA [NA; NA]	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,02; 4,57] p=0,0413	2,01 [1,01; 4,00] p=0,0466	6,30% [0,30%; 12,30%] p=0,0386	1,89 [0,92; 3,88] p=0,0829
Stadium II	12/114 (10,5%)	NA [NA; NA]	6/121 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,82; 6,23] p=0,1095	2,12 [0,82; 5,47] p=0,1189	5,60% [-1,30%; 12,40%] p=0,1103	2,01 [0,75; 5,35] p=0,1647
Stadium III	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,29; 4,54] p=0,8448	1,13 [0,32; 3,98] p=0,8442	1,10% [-9,80%; 12,00%] p=0,8436	1,05 [0,28; 3,93] p=0,9382

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

Signifikante SOC und PT – UE- die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)Tabelle 4-19 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten))								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0022	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0090	-3,50% [-5,70%; -1,30%] p=0,0022	0,12 [0,03; 0,53] p=0,0050
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1161								
normal	1/309 (0,3%)	NA [NA; NA]	13/300 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0010	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0121	-4,00% [-6,40%; -1,60%] p=0,0010	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0074
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,52] p=0,9362	1,12 [0,07; 17,34] p=0,9359	0,30% [-5,90%; 6,40%] p=0,9360	0,92 [0,06; 14,78] p=0,9557
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9904								
Europa	2/317 (0,6%)	NA [NA; NA]	11/309 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,04; 0,78] p=0,0103	0,18 [0,04; 0,79] p=0,0236	-2,90% [-5,20%; 0,70%] p=0,0105	0,15 [0,03; 0,67] p=0,0130
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,90% [-16,50%;	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							0,70% p=0,0711	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1191								
weiß	1/326 (0,3%)	NA [NA; NA]	13/318 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,56] p=0,0010	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0123	-3,80% [-6,00%; -1,50%] p=0,0010	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0074
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,07; 19,67] p=0,9155	1,16 [0,08; 17,60] p=0,9148	0,60% [-9,60%; 10,70%] p=0,9152	0,89 [0,06; 14,20] p=0,9329
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9894								
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,06; 1,51] p=0,1236	0,31 [0,07; 1,50] p=0,1466	-4,70% [-10,80%; 1,30%] p=0,1264	0,28 [0,06; 1,38] p=0,1165
<65 Jahre	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/260 (3,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10% [-5,20%; -1,00%] p=0,0041	NA [NA; NA] p=0,9928
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3098								
IgG	1/202 (0,5%)	NA [NA; NA]	7/181 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,01] p=0,0214	0,13 [0,02; 1,03] p=0,0534	-3,40% [-6,30%; -0,40%] p=0,0261	0,10 [0,01; 0,83] p=0,0332
Nicht-IgG	1/76 (1,3%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,06; 6,90] p=0,6902	0,62 [0,06; 6,69] p=0,6924	-0,80% [-4,70%; 3,10%] p=0,6819	0,52 [0,05; 5,69] p=0,5885

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9916								
ECOG-PS 0	2/218 (0,9%)	NA [NA; NA]	11/224 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,82] p=0,0131	0,19 [0,04; 0,83] p=0,0279	-4,00% [-7,10%; -0,90%] p=0,0116	0,15 [0,03; 0,70] p=0,0153
ECOG-PS ≥1	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,40% [-5,20%; 0,30%] p=0,0795	NA [NA; NA] p=0,9956
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Zyto-genetisches Risiko, Interaktion: p=0,7980								
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,1786	0,25 [0,03; 2,21] p=0,2145	-4,00% [-9,70%; 1,70%] p=0,1728	0,21 [0,02; 1,94] p=0,1705
Standardrisiko	1/262 (0,4%)	NA [NA; NA]	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0061	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0276	-3,40% [-5,90%; -1,00%] p=0,0057	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0170
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9896								
männlich	1/209 (0,5%)	NA [NA; NA]	7/202 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,02; 1,10] p=0,0286	0,14 [0,02; 1,11] p=0,0629	-3,00% [-5,70%; -0,30%] p=0,0295	0,12 [0,01; 0,96] p=0,0462
weiblich	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,02; 1,15] p=0,0342	0,15 [0,02; 1,17] p=0,0700	-4,10% [-7,90%; -0,40%] p=0,0312	0,12 [0,01; 0,94] p=0,0437

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,06; 1,51] p=0,1236	0,31 [0,07; 1,50] p=0,1466	-4,70% [-10,80%; 1,30%] p=0,1264	0,28 [0,06; 1,38] p=0,1165
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	0/205 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,90% [-6,50%; -1,20%] p=0,0039	NA [NA; NA] p=0,9928
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9999								
>65 bis 85 kg	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,12; 5,98] p=0,8545	0,83 [0,12; 5,84] p=0,8544	-0,20% [-2,70%; 2,20%] p=0,8554	0,72 [0,10; 5,09] p=0,7396
≤65 kg	0/82 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,10% [-11,80%; -2,40%] p=0,0033	NA [NA; NA] p=0,9929
>85 kg	0/95 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-8,80%; -0,20%] p=0,0407	NA [NA; NA] p=0,9949
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9999								
Stadium II	2/114 (1,8%)	NA [NA; NA]	5/121 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,08; 2,18] p=0,2849	0,42 [0,08; 2,15] p=0,2999	-2,40% [-6,70%; 1,90%] p=0,2771	0,32 [0,06; 1,67] p=0,1765

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 I	0/183 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/176 (4,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,00% [-6,90%; -1,10%] p=0,0069	NA [NA; NA] p=0,9933
Stadium III	0/54 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,10% [-9,60%; 1,50%] p=0,1487	NA [NA; NA] p=0,9964
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7854								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,04; 4,87] p=0,4771	0,43 [0,04; 4,54] p=0,4871	-4,20% [-15,90%; 7,50%] p=0,4826	0,28 [0,03; 3,12] p=0,3030
60 bis <90 ml/min	1/146 (0,7%)	NA [NA; NA]	8/139 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,92] p=0,0146	0,12 [0,01; 0,94] p=0,0434	-5,10% [-9,20%; -1,00%] p=0,0153	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0290
≥90 ml/min	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,20% [-4,40%; -0,10%] p=0,0431	NA [NA; NA] p=0,9949
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten))								
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,85] p=0,0104	0,11 [0,01; 0,86] p=0,0355	-2,30% [-4,10%; -0,50%] p=0,0103	0,09 [0,01; 0,73] p=0,0244
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9940								

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
normal	1/309 (0,3%)	NA [NA; NA]	8/300 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 0,95] p=0,0167	0,12 [0,01; 0,96] p=0,0461	-2,30% [-4,30%; -0,40%] p=0,0173	0,10 [0,01; 0,83] p=0,0331
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,30%; 2,00%] p=0,3121	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9943								
Europa	1/317 (0,3%)	NA [NA; NA]	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 0,96] p=0,0170	0,12 [0,01; 0,97] p=0,0466	-2,30% [-4,10%; -0,40%] p=0,0175	0,11 [0,01; 0,85] p=0,0344
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3108	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9922								
weiß	1/326 (0,3%)	NA [NA; NA]	7/318 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,02; 1,12] p=0,0301	0,14 [0,02; 1,13] p=0,0645	-1,90% [-3,60%; -0,20%] p=0,0309	0,12 [0,01; 0,99] p=0,0489
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9930								

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 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,04; 5,19] p=0,5228	0,47 [0,04; 5,07] p=0,5319	-1,20% [-5,00%; 2,60%] p=0,5261	0,41 [0,04; 4,56] p=0,4705
<65 Jahre	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/260 (2,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,70% [-4,70%; -0,70%] p=0,0073	NA [NA; NA] p=0,9933
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9955								
IgG	1/202 (0,5%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,02; 1,51] p=0,0748	0,18 [0,02; 1,52] p=0,1149	-2,30% [-4,80%; 0,30%] p=0,0845	0,14 [0,02; 1,23] p=0,0761
Nicht-IgG	0/76 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,10%; 1,00%] p=0,3147	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9937								
ECOG-PS ≥1	1/133 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,95] p=0,2778	0,31 [0,03; 2,92] p=0,3053	-1,70% [-4,80%; 1,40%] p=0,2855	0,28 [0,03; 2,75] p=0,2779
ECOG-PS 0	0/218 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,70% [-4,80%; -0,60%] p=0,0130	NA [NA; NA] p=0,9938
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								

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
Standardrisiko	1/262 (0,4%)	NA [NA; NA]	8/262 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 0,98] p=0,0187	0,13 [0,02; 0,99] p=0,0492	-2,70% [-4,90%; -0,50%] p=0,0180	0,11 [0,01; 0,85] p=0,0342
Hochrisiko	0/74 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30% [-3,90%; 1,30%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9940								
weiblich	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,27] p=0,1843	0,26 [0,03; 2,26] p=0,2194	-2,10% [-5,10%; 0,90%] p=0,1795	0,23 [0,03; 2,07] p=0,1903
männlich	0/209 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,50% [-4,60%; -0,30%] p=0,0236	NA [NA; NA] p=0,9943
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,04; 5,19] p=0,5228	0,47 [0,04; 5,07] p=0,5319	-1,20% [-5,00%; 2,60%] p=0,5261	0,41 [0,04; 4,56] p=0,4705
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,50%; 1,80%] p=0,3127	NA [NA; NA] p=0,9975

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
50 bis <65 Jahre	0/205 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/207 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-5,20%; -0,60%] p=0,0129	NA [NA; NA] p=0,9938
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=1,0000								
≤65 kg	1/82 (1,2%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,07] p=0,3128	0,34 [0,04; 3,03] p=0,3364	-2,30% [-6,50%; 1,80%] p=0,2735	0,30 [0,03; 2,73] p=0,2874
>65 bis 85 kg	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-4,40%; 0,20%] p=0,0801	NA [NA; NA] p=0,9957
>85 kg	0/95 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,20% [-5,30%; 0,80%] p=0,1526	NA [NA; NA] p=0,9964
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=1,0000								
Stadium I	1/183 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/176 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,08] p=0,2967	0,32 [0,03; 3,05] p=0,3225	-1,20% [-3,30%; 1,00%] p=0,3001	0,29 [0,03; 2,83] p=0,2891
Stadium II	0/114 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/121 (3,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,30% [-6,50%; -0,10%] p=0,0420	NA [NA; NA] p=0,9949
Stadium III	0/54 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,10% [-9,60%; 1,50%] p=0,1487	NA [NA; NA] p=0,9964

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
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9999								
60 bis <90 ml/min	1/146 (0,7%)	NA [NA; NA]	3/139 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,03; 3,04] p=0,2914	0,32 [0,03; 3,02] p=0,3177	-1,50% [-4,20%; 1,30%] p=0,2957	0,27 [0,03; 2,64] p=0,2626
<60 ml/min	0/31 (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=0,9977
≥90 ml/min	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,20% [-4,40%; -0,10%] p=0,0431	NA [NA; NA] p=0,9949
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten))								
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	12/347 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,14; 1,15] p=0,0786	0,41 [0,15; 1,15] p=0,0894	-2,10% [-4,30%; 0,20%] p=0,0797	0,33 [0,11; 0,93] p=0,0358
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9997								
normal	5/309 (1,6%)	NA [NA; NA]	12/300 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,14; 1,13] p=0,0747	0,41 [0,14; 1,13] p=0,0854	-2,40% [-5,00%; 0,20%] p=0,0754	0,34 [0,12; 0,96] p=0,0427
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5952								

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
Europa	4/317 (1,3%)	NA [NA; NA]	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,14; 1,61] p=0,2264	0,49 [0,15; 1,60] p=0,2365	-1,30% [-3,50%; 0,80%] p=0,2275	0,41 [0,12; 1,37] p=0,1487
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,43] p=0,2094	0,28 [0,03; 2,38] p=0,2433	-7,60% [-18,90%; 3,70%] p=0,1879	0,22 [0,02; 1,97] p=0,1746
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9996								
weiß	5/326 (1,5%)	NA [NA; NA]	12/318 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,14; 1,14] p=0,0765	0,41 [0,14; 1,14] p=0,0872	-2,20% [-4,70%; 0,20%] p=0,0771	0,34 [0,12; 0,97] p=0,0442
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5062								
<65 Jahre	3/258 (1,2%)	NA [NA; NA]	5/260 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,14; 2,54] p=0,4833	0,60 [0,15; 2,50] p=0,4877	-0,80% [-2,90%; 1,40%] p=0,4823	0,47 [0,11; 1,98] p=0,3043
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,24] p=0,0705	0,27 [0,06; 1,25] p=0,0940	-5,90% [-12,30%; 0,50%] p=0,0724	0,25 [0,05; 1,19] p=0,0809
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9917								
IgG	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	7/181 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,10; 1,47] p=0,1449	0,38 [0,10; 1,46] p=0,1608	-2,40% [-5,60%; 0,90%] p=0,1529	0,29 [0,07; 1,13] p=0,0734

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
Nicht-IgG	0/76 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/94 (5,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30% [-9,90%; -0,80%] p=0,0216	NA [NA; NA] p=0,9944
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2930								
ECOG-PS ≥1	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,17; 2,20] p=0,4411	0,62 [0,18; 2,13] p=0,4450	-1,90% [-6,70%; 2,90%] p=0,4438	0,53 [0,15; 1,89] p=0,3312
ECOG-PS 0	1/218 (0,5%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,02; 1,40] p=0,0619	0,17 [0,02; 1,41] p=0,1010	-2,20% [-4,50%; 0,10%] p=0,0582	0,14 [0,02; 1,18] p=0,0706
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,9866								
Standardrisiko	4/262 (1,5%)	NA [NA; NA]	9/262 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,13; 1,43] p=0,1606	0,44 [0,14; 1,43] p=0,1726	-1,90% [-4,60%; 0,80%] p=0,1594	0,38 [0,12; 1,22] p=0,1038
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,23] p=0,3189	0,34 [0,04; 3,17] p=0,3424	-2,60% [-7,80%; 2,50%] p=0,3140	0,29 [0,03; 2,76] p=0,2791
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4178								
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,16; 2,00] p=0,3759	0,58 [0,17; 1,95] p=0,3815	-2,00% [-6,40%; 2,40%] p=0,3731	0,45 [0,13; 1,54] p=0,2015

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	1/209 (0,5%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,64] p=0,0919	0,19 [0,02; 1,64] p=0,1319	-2,00% [-4,30%; 0,30%] p=0,0941	0,17 [0,02; 1,50] p=0,1120
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6968								
50 bis <65 Jahre	3/205 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/207 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,17; 3,41] p=0,7130	0,76 [0,17; 3,34] p=0,7136	-0,50% [-3,00%; 2,00%] p=0,7124	0,59 [0,13; 2,66] p=0,4950
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,24] p=0,0705	0,27 [0,06; 1,25] p=0,0940	-5,90% [-12,30%; 0,50%] p=0,0724	0,25 [0,05; 1,19] p=0,0809
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,50%; 1,80%] p=0,3127	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4278								
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,12; 3,81] p=0,6612	0,69 [0,13; 3,67] p=0,6626	-1,10% [-5,90%; 3,70%] p=0,6511	0,52 [0,10; 2,88] p=0,4559
>85 kg	2/95 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,13; 6,79] p=0,9475	0,94 [0,14; 6,51] p=0,9474	-0,10% [-4,40%; 4,10%] p=0,9475	0,78 [0,11; 5,53] p=0,8002
>65 bis 85 kg	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,02; 1,13] p=0,0308	0,14 [0,02; 1,14] p=0,0661	-3,60% [-7,00%; - 0,10%] p=0,0418	0,13 [0,01; 1,04] p=0,0539
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5055								

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	4/114 (3,5%)	NA [NA; NA]	4/121 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,26; 4,36] p=0,9318	1,06 [0,27; 4,14] p=0,9317	0,20% [-4,40%; 4,80%] p=0,9317	0,82 [0,20; 3,30] p=0,7820
Stadium III	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,02; 1,97] p=0,1385	0,23 [0,03; 1,96] p=0,1777	-6,30% [-14,80%; 2,20%] p=0,1440	0,18 [0,02; 1,66] p=0,1314
Stadium I	0/183 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/176 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30% [-4,50%; -0,10%] p=0,0431	NA [NA; NA] p=0,9949
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9894								
60 bis <90 ml/min	4/146 (2,7%)	NA [NA; NA]	6/139 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,17; 2,26] p=0,4704	0,64 [0,18; 2,20] p=0,4737	-1,60% [-5,90%; 2,70%] p=0,4715	0,53 [0,15; 1,88] p=0,3248
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,05; 14,56] p=0,9214	0,87 [0,06; 13,27] p=0,9208	-0,50% [-9,90%; 9,00%] p=0,9211	0,82 [0,05; 13,08] p=0,8865
≥90 ml/min	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-5,20%; -0,40%] p=0,0234	NA [NA; NA] p=0,9943

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

UE von besonderem Interesse – sARR und IRR

Tabelle 4-20 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – sARR und IRR*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [3,50%; 8,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=1,0000								
männlich	13/209 (6,2%)	NA [NA; NA]	0/202 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [2,90%; 9,50%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
weiblich	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [1,80%; 9,40%] p=0,0036	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9999								
<65 Jahre	14/258 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/260 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,70%; 8,20%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [2,20%; 12,90%] p=0,0059	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA

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
50 bis <65 Jahre	12/205 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [2,60%; 9,10%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [2,20%; 12,90%] p=0,0059	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	20/326 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/318 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [3,50%; 8,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=1,0000								
IgG	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00% [2,00%; 7,90%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [0,20%; 10,30%] p=0,0399	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,80% [1,00%; 12,50%] p=0,0206	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	16/262 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/262 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [3,20%; 9,00%] p<0,0001	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] (Monate) b	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] (Monate) b	OR [95%-KI] p-Wert c	RR [95%-KI] p-Wert c	RD [95%-KI] p-Wert c	HR [95%-KI] p-Wert d
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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 - sARR und IRR, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9999								
ECOG-PS 0	12/218 (5,5%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [2,50%; 8,50%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS ≥1	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	0/123 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,80% [2,50%; 11,00%] p=0,0019	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=1,0000								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-3,00%; 9,40%] p=0,3094	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	11/146 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [3,30%; 11,80%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
≥90 ml/min	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [1,90%; 8,50%] p=0,0021	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9998								
normal	20/309 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/300 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [3,70%; 9,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - sARR und IRR, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9998								
Europa	17/317 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/309 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,90%; 7,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [0,90%; 22,60%] p=0,0332	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 4-21 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [3,00%; 7,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9999								
männlich	13/209 (6,2%)	NA [NA; NA]	0/202 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [2,90%; 9,50%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
weiblich	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [0,90%; 7,50%] p=0,0123	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<65 Jahre	14/258 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/260 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,70%; 8,20%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,80%; 10,00%] p=0,0215	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA

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
50 bis <65 Jahre	12/205 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [2,60%; 9,10%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,80%; 10,00%] p=0,0215	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	17/326 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/318 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [2,80%; 7,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=1,0000								
Stadium I	10/183 (5,5%)	NA [NA; NA]	0/176 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [2,20%; 8,80%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
Stadium II	6/114 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/121 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [1,20%; 9,40%] p=0,0118	NA [NA; NA] NA
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-0,60%; 11,70%] p=0,0747	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=1,0000								
IgG	11/202 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,30%; 8,60%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [0,20%;]	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							10,30%] p=0,0399	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	3/74 (4,1%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [-0,40%; 8,50%] p=0,0770	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	15/262 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/262 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [2,90%; 8,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=1,0000								
ECOG-PS 0	12/218 (5,5%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [2,50%; 8,50%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS ≥1	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/123 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [1,50%; 9,10%] p=0,0066	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=1,0000								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,70%] p=0,0776	NA [NA; NA] NA
>65 bis 85 kg	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [2,70%; 9,90%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [0,80%; 9,80%] p=0,0216	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9999								
normal	16/309 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/300 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [2,70%; 7,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-0,60%; 14,90%] p=0,0723	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9998								
Europa	15/317 (4,7%)	NA [NA; NA]	0/309 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70% [2,40%; 7,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [0,90%; 22,60%] p=0,0332	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation ZytopenieTabelle 4-22 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	286/351 (81,5%)	1,61 [0,95; 2,79]	254/347 (73,2%)	9,23 [7,79; 10,32]	1,59 [1,12; 2,28] p=0,0092	1,11 [1,03; 1,21] p=0,0103	8,30% [2,00%; 14,50%] p=0,0095	1,38 [1,16; 1,64] p=0,0002
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6676								
männlich	163/209 (78,0%)	1,77 [0,95; 5,42]	141/202 (69,8%)	10,41 [8,94; 12,88]	1,53 [0,98; 2,39] p=0,0589	1,12 [0,99; 1,25] p=0,0605	8,20% [-0,30%; 16,70%] p=0,0579	1,40 [1,11; 1,75] p=0,0038
weiblich	123/142 (86,6%)	0,95 [0,76; 2,50]	113/145 (77,9%)	6,41 [3,22; 9,13]	1,83 [0,98; 3,42] p=0,0546	1,11 [1,00; 1,24] p=0,0553	8,70% [-0,10%; 17,50%] p=0,0522	1,34 [1,04; 1,74] p=0,0238
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5177								
<65 Jahre	213/258 (82,6%)	1,74 [0,95; 4,93]	193/260 (74,2%)	8,80 [6,18; 9,72]	1,64 [1,07; 2,51] p=0,0215	1,11 [1,01; 1,22] p=0,0220	8,30% [1,30%; 15,40%] p=0,0206	1,33 [1,10; 1,62] p=0,0040
≥65 Jahre	73/93 (78,5%)	1,28 [0,72; 1,87]	61/87 (70,1%)	11,53 [7,92; 14,46]	1,56 [0,79; 3,06] p=0,1990	1,12 [0,94; 1,33] p=0,2024	8,40% [-4,40%; 21,10%] p=0,1973	1,49 [1,06; 2,10] p=0,0217
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6537								

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
<50 Jahre	41/53 (77,4%)	4,50 [0,72; 8,67]	35/53 (66,0%)	10,78 [7,79; 26,94]	1,76 [0,74; 4,15] p=0,1979	1,17 [0,92; 1,49] p=0,1997	11,30% [-5,70%; 28,30%] p=0,1922	1,52 [0,96; 2,39] p=0,0718
50 bis <65 Jahre	172/205 (83,9%)	1,64 [0,92; 4,73]	158/207 (76,3%)	8,15 [5,26; 9,46]	1,62 [0,99; 2,64] p=0,0545	1,10 [1,00; 1,21] p=0,0552	7,60% [-0,10%; 15,20%] p=0,0530	1,29 [1,04; 1,60] p=0,0218
≥65 Jahre	73/93 (78,5%)	1,28 [0,72; 1,87]	61/87 (70,1%)	11,53 [7,92; 14,46]	1,56 [0,79; 3,06] p=0,1990	1,12 [0,94; 1,33] p=0,2024	8,40% [-4,40%; 21,10%] p=0,1973	1,49 [1,06; 2,10] p=0,0217
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8909								
weiß	266/326 (81,6%)	1,64 [0,95; 3,45]	232/318 (73,0%)	9,10 [7,39; 10,28]	1,64 [1,13; 2,39] p=0,0089	1,12 [1,03; 1,22] p=0,0094	8,60% [2,20%; 15,10%] p=0,0086	1,38 [1,16; 1,65] p=0,0003
andere	20/25 (80,0%)	1,05 [0,72; 8,54]	22/29 (75,9%)	10,38 [0,53; 17,35]	1,27 [0,35; 4,66] p=0,7179	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7138	4,10% [-18,00%; 26,20%] p=0,7136	1,27 [0,69; 2,34] p=0,4512
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0018								
Stadium I	137/183 (74,9%)	5,39 [1,77; 9,46]	134/176 (76,1%)	9,46 [8,05; 10,48]	0,93 [0,58; 1,51] p=0,7795	0,98 [0,87; 1,11] p=0,7792	-1,30% [-10,20%; 7,60%] p=0,7791	1,06 [0,83; 1,34] p=0,6546
Stadium II	102/114 (89,5%)	0,72 [0,72; 1,41]	80/121 (66,1%)	11,79 [5,75; 14,46]	4,36 [2,15; 8,83] p<0,0001	1,35 [1,17; 1,56] p<0,0001	23,40% [13,20%; 33,50%] p<0,0001	2,05 [1,53; 2,75] p<0,0001
Stadium III	47/54 (87,0%)	0,69 [0,49; 1,71]	40/49 (81,6%)	2,66 [0,59; 9,30]	1,51 [0,52; 4,42] p=0,4517	1,07 [0,90; 1,26] p=0,4546	5,40% [-8,70%;]	1,42 [0,93; 2,17] p=0,1068

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
							19,50% p=0,4514	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6029								
IgG	169/202 (83,7%)	1,63 [0,72; 2,50]	129/181 (71,3%)	9,27 [7,79; 11,53]	2,06 [1,26; 3,38] p=0,0036	1,17 [1,05; 1,31] p=0,0046	12,40% [4,10%; 20,70%] p=0,0036	1,46 [1,16; 1,84] p=0,0012
Nicht-IgG	65/76 (85,5%)	0,97 [0,72; 4,50]	76/94 (80,9%)	8,15 [2,83; 10,32]	1,40 [0,62; 3,18] p=0,4218	1,06 [0,92; 1,21] p=0,4145	4,70% [-6,50%; 15,90%] p=0,4140	1,31 [0,94; 1,82] p=0,1132
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7489								
Hochrisiko	62/74 (83,8%)	0,72 [0,59; 1,51]	57/75 (76,0%)	9,30 [5,49; 11,37]	1,63 [0,72; 3,68] p=0,2377	1,10 [0,94; 1,30] p=0,2379	7,80% [-5,00%; 20,60%] p=0,2335	1,51 [1,05; 2,16] p=0,0266
Standardrisiko	211/262 (80,5%)	1,81 [0,95; 5,06]	189/262 (72,1%)	9,27 [7,13; 10,64]	1,60 [1,06; 2,40] p=0,0239	1,12 [1,01; 1,23] p=0,0245	8,40% [1,20%; 15,60%] p=0,0231	1,34 [1,10; 1,63] p=0,0035
Unbestimmt	13/15 (86,7%)	2,79 [0,69; 10,05]	8/10 (80,0%)	8,18 [0,26; 42,41]	1,63 [0,19; 13,93] p=0,6625	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6699	6,70% [-23,50%; 36,80%] p=0,6650	1,40 [0,57; 3,44] p=0,4616
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9177								
ECOG-PS 0	174/218 (79,8%)	1,82 [1,15; 5,19]	157/224 (70,1%)	9,72 [8,35; 11,89]	1,69 [1,09; 2,61] p=0,0185	1,14 [1,02; 1,27] p=0,0189	9,70% [1,70%; 17,70%] p=0,0175	1,39 [1,12; 1,73] p=0,0029
ECOG-PS ≥1	112/133 (84,2%)	0,92 [0,72; 1,97]	97/123 (78,9%)	8,05 [2,66; 9,72]	1,43 [0,76; 2,70] p=0,2704	1,07 [0,95; 1,20] p=0,2733	5,30% [-4,20%;	1,33 [1,01; 1,74] p=0,0424

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
							14,90% p=0,2704	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4826								
≤65 kg	74/82 (90,2%)	0,74 [0,72; 1,64]	86/113 (76,1%)	7,79 [4,67; 9,33]	2,90 [1,24; 6,78] p=0,0113	1,19 [1,05; 1,34] p=0,0078	14,10% [4,00%; 24,30%] p=0,0063	1,72 [1,26; 2,35] p=0,0007
>65 bis 85 kg	138/174 (79,3%)	1,61 [0,95; 4,93]	108/145 (74,5%)	9,46 [5,75; 10,84]	1,31 [0,78; 2,22] p=0,3075	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3122	4,80% [-4,50%; 14,10%] p=0,3092	1,31 [1,02; 1,69] p=0,0368
>85 kg	74/95 (77,9%)	5,39 [1,38; 9,69]	60/89 (67,4%)	13,47 [8,94; 22,37]	1,70 [0,88; 3,29] p=0,1113	1,16 [0,96; 1,38] p=0,1153	10,50% [-2,30%; 23,30%] p=0,1092	1,33 [0,94; 1,87] p=0,1042
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5232								
<60 ml/min	28/31 (90,3%)	0,72 [0,49; 3,48]	21/27 (77,8%)	5,65 [0,95; 10,88]	2,67 [0,60; 11,91] p=0,1920	1,16 [0,92; 1,47] p=0,2069	12,50% [-6,30%; 31,40%] p=0,1914	1,51 [0,85; 2,66] p=0,1591
60 bis <90 ml/min	124/146 (84,9%)	0,72 [0,72; 1,64]	102/139 (73,4%)	8,38 [5,26; 10,55]	2,04 [1,13; 3,69] p=0,0163	1,16 [1,02; 1,31] p=0,0181	11,60% [2,20%; 20,90%] p=0,0156	1,49 [1,14; 1,93] p=0,0032
≥90 ml/min	134/174 (77,0%)	2,79 [1,58; 8,31]	131/181 (72,4%)	9,89 [8,15; 11,96]	1,28 [0,79; 2,07] p=0,3162	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3154	4,60% [-4,40%; 13,70%] p=0,3142	1,25 [0,98; 1,59] p=0,0676
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7862								
normal	251/309 (81,2%)	1,61 [0,95; 3,48]	221/300 (73,7%)	9,27 [7,92; 10,48]	1,55 [1,05; 2,27] p=0,0256	1,10 [1,01; 1,20] p=0,0265	7,60% [0,90%;	1,36 [1,14; 1,63] p=0,0008

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=0,0251	
beeinträchtigt	35/42 (83,3%)	1,63 [0,69; 4,73]	33/47 (70,2%)	8,94 [0,95; 12,22]	2,12 [0,76; 5,91] p=0,1479	1,19 [0,94; 1,49] p=0,1446	13,10% [-4,10%; 30,40%] p=0,1363	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1313
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0804								
Europa	261/317 (82,3%)	1,45 [0,92; 1,97]	223/309 (72,2%)	9,33 [8,05; 10,48]	1,80 [1,23; 2,63] p=0,0024	1,14 [1,05; 1,24] p=0,0027	10,20% [3,60%; 16,70%] p=0,0023	1,45 [1,21; 1,73] p<0,0001
Australien	25/34 (73,5%)	9,23 [0,69; 13,54]	31/38 (81,6%)	7,39 [4,53; 13,86]	0,63 [0,20; 1,92] p=0,4154	0,90 [0,70; 1,16] p=0,4191	-8,00% [-27,30%; 11,20%] p=0,4132	0,83 [0,49; 1,42] p=0,5051
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	259/351 (73,8%)	8,31 [4,99; 9,23]	213/347 (61,4%)	15,77 [12,52; 20,70]	1,77 [1,29; 2,44] p=0,0004	1,20 [1,08; 1,33] p=0,0005	12,40% [5,50%; 19,30%] p=0,0004	1,52 [1,27; 1,82] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8815								
männlich	147/209 (70,3%)	7,79 [4,60; 9,69]	120/202 (59,4%)	19,25 [12,65; 27,37]	1,62 [1,08; 2,44] p=0,0204	1,18 [1,02; 1,37] p=0,0216	10,90% [1,80%; 20,10%] p=0,0196	1,49 [1,17; 1,90] p=0,0012
weiblich	112/142 (78,9%)	8,31 [1,64; 10,02]	93/145 (64,1%)	13,70 [10,48; 18,07]	2,09 [1,23; 3,54] p=0,0058	1,23 [1,06; 1,43] p=0,0064	14,70% [4,40%; 25,00%] p=0,0050	1,57 [1,19; 2,06] p=0,0014
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1117								

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 Jahre	189/258 (73,3%)	8,54 [5,52; 9,46]	164/260 (63,1%)	15,18 [11,73; 20,70]	1,60 [1,10; 2,33] p=0,0130	1,16 [1,03; 1,31] p=0,0135	10,20% [2,20%; 18,20%] p=0,0123	1,40 [1,13; 1,72] p=0,0018
≥65 Jahre	70/93 (75,3%)	2,00 [1,15; 10,28]	49/87 (56,3%)	17,18 [11,99; 30,23]	2,36 [1,25; 4,45] p=0,0074	1,34 [1,07; 1,66] p=0,0093	18,90% [5,30%; 32,60%] p=0,0064	1,93 [1,33; 2,78] p=0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2817								
<50 Jahre	34/53 (64,2%)	9,23 [5,45; 17,74]	29/53 (54,7%)	28,09 [12,22; NA]	1,48 [0,68; 3,23] p=0,3249	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3254	9,40% [-9,20%; 28,00%] p=0,3204	1,41 [0,85; 2,31] p=0,1800
50 bis <65 Jahre	155/205 (75,6%)	8,31 [4,73; 9,30]	135/207 (65,2%)	13,47 [10,19; 19,22]	1,65 [1,08; 2,54] p=0,0210	1,16 [1,02; 1,31] p=0,0217	10,40% [1,60%; 19,10%] p=0,0200	1,39 [1,10; 1,75] p=0,0052
≥65 Jahre	70/93 (75,3%)	2,00 [1,15; 10,28]	49/87 (56,3%)	17,18 [11,99; 30,23]	2,36 [1,25; 4,45] p=0,0074	1,34 [1,07; 1,66] p=0,0093	18,90% [5,30%; 32,60%] p=0,0064	1,93 [1,33; 2,78] p=0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7314								
weiß	240/326 (73,6%)	8,31 [4,96; 9,30]	192/318 (60,4%)	16,16 [12,52; 20,70]	1,83 [1,31; 2,56] p=0,0004	1,22 [1,09; 1,36] p=0,0004	13,20% [6,00%; 20,40%] p=0,0003	1,54 [1,27; 1,86] p<0,0001
andere	19/25 (76,0%)	8,54 [0,72; 10,05]	21/29 (72,4%)	15,18 [6,90; 24,90]	1,21 [0,35; 4,12] p=0,7664	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7633	3,60% [-19,80%; 26,90%] p=0,7633	1,35 [0,72; 2,52] p=0,3478
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1469								

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 I	124/183 (67,8%)	10,02 [8,64; 12,03]	108/176 (61,4%)	19,22 [12,22; 25,43]	1,32 [0,86; 2,04] p=0,2058	1,10 [0,95; 1,29] p=0,2071	6,40% [-3,50%; 16,30%] p=0,2045	1,32 [1,02; 1,71] p=0,0336
Stadium II	92/114 (80,7%)	1,71 [0,92; 7,39]	71/121 (58,7%)	16,16 [12,88; 22,37]	2,94 [1,63; 5,31] p=0,0003	1,38 [1,16; 1,64] p=0,0003	22,00% [10,60%; 33,40%] p=0,0001	1,93 [1,41; 2,64] p<0,0001
Stadium III	43/54 (79,6%)	1,92 [0,72; 8,31]	34/49 (69,4%)	7,56 [2,10; 19,91]	1,73 [0,70; 4,24] p=0,2344	1,15 [0,91; 1,44] p=0,2402	10,20% [-6,50%; 27,00%] p=0,2319	1,41 [0,90; 2,22] p=0,1363
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2757								
IgG	155/202 (76,7%)	6,04 [2,33; 9,46]	106/181 (58,6%)	18,10 [12,65; 24,90]	2,33 [1,50; 3,63] p=0,0001	1,31 [1,13; 1,51] p=0,0002	18,20% [8,90%; 27,40%] p=0,0001	1,73 [1,35; 2,21] p<0,0001
Nicht-IgG	56/76 (73,7%)	8,54 [0,99; 12,98]	62/94 (66,0%)	13,11 [9,76; 24,84]	1,45 [0,74; 2,81] p=0,2784	1,12 [0,92; 1,36] p=0,2725	7,70% [-6,00%; 21,50%] p=0,2716	1,33 [0,93; 1,92] p=0,1206
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4239								
Hochrisiko	60/74 (81,1%)	1,41 [0,72; 6,90]	49/75 (65,3%)	13,11 [10,19; 16,69]	2,27 [1,07; 4,82] p=0,0307	1,24 [1,02; 1,51] p=0,0327	15,70% [1,80%; 29,70%] p=0,0273	1,88 [1,29; 2,75] p=0,0011
Standardrisiko	189/262 (72,1%)	8,57 [5,52; 9,46]	159/262 (60,7%)	17,18 [11,99; 22,41]	1,68 [1,16; 2,42] p=0,0056	1,19 [1,05; 1,34] p=0,0059	11,50% [3,40%; 19,50%] p=0,0052	1,45 [1,17; 1,79] p=0,0006
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	12,98 [0,72; NA]	5/10 (50,0%)	39,38 [0,92; NA]	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4142	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4308	16,70% [-22,40%; NA]	1,50 [0,51; 4,40] p=0,4587

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
							55,80% p=0,4036	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7048								
ECOG-PS 0	155/218 (71,1%)	8,54 [5,45; 10,05]	129/224 (57,6%)	19,25 [13,31; 28,09]	1,81 [1,22; 2,69] p=0,0031	1,24 [1,07; 1,42] p=0,0033	13,50% [4,70%; 22,30%] p=0,0027	1,56 [1,24; 1,98] p=0,0002
ECOG-PS ≥ 1	104/133 (78,2%)	4,96 [1,51; 9,46]	84/123 (68,3%)	12,65 [9,66; 17,15]	1,67 [0,95; 2,92] p=0,0736	1,15 [0,98; 1,33] p=0,0772	9,90% [-0,90%; 20,70%] p=0,0726	1,42 [1,06; 1,89] p=0,0176
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6158								
≤ 65 kg	69/82 (84,1%)	1,86 [0,76; 8,54]	75/113 (66,4%)	12,52 [9,56; 17,15]	2,69 [1,32; 5,47] p=0,0054	1,27 [1,08; 1,49] p=0,0040	17,80% [6,00%; 29,50%] p=0,0031	1,73 [1,25; 2,40] p=0,0010
>65 bis 85 kg	122/174 (70,1%)	8,67 [4,93; 10,12]	90/145 (62,1%)	14,75 [11,73; 20,70]	1,43 [0,90; 2,29] p=0,1302	1,13 [0,96; 1,33] p=0,1354	8,00% [-2,40%; 18,50%] p=0,1303	1,42 [1,08; 1,86] p=0,0122
>85 kg	68/95 (71,6%)	8,90 [5,52; 12,22]	48/89 (53,9%)	28,09 [15,18; 39,36]	2,15 [1,17; 3,96] p=0,0135	1,33 [1,05; 1,67] p=0,0159	17,60% [3,90%; 31,40%] p=0,0120	1,65 [1,14; 2,38] p=0,0084
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4673								
<60 ml/min	26/31 (83,9%)	2,00 [0,72; 8,31]	20/27 (74,1%)	5,65 [2,10; 11,99]	1,82 [0,50; 6,59] p=0,3624	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3696	9,80% [-11,20%; 30,80%] p=0,3604	1,34 [0,74; 2,40] p=0,3323
60 bis <90 ml/min	115/146 (78,8%)	4,93 [1,05; 9,00]	85/139 (61,2%)	15,64 [10,61; 22,37]	2,36 [1,40; 3,98] p=0,0012	1,29 [1,10; 1,51] p=0,0016	17,60% [7,10%;]	1,69 [1,28; 2,24] p=0,0003

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
							28,10% p=0,0010	
≥90 ml/min	118/174 (67,8%)	9,69 [6,70; 11,99]	108/181 (59,7%)	19,25 [12,52; 29,96]	1,42 [0,92; 2,20] p=0,1111	1,14 [0,97; 1,33] p=0,1113	8,10% [-1,80%; 18,10%] p=0,1090	1,40 [1,08; 1,82] p=0,0113
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4382								
normal	228/309 (73,8%)	8,31 [5,06; 9,36]	186/300 (62,0%)	15,64 [12,22; 20,70]	1,73 [1,22; 2,44] p=0,0018	1,19 [1,06; 1,33] p=0,0021	11,80% [4,40%; 19,10%] p=0,0017	1,48 [1,22; 1,79] p<0,0001
beeinträchtigt	31/42 (73,8%)	4,73 [1,41; 11,89]	27/47 (57,4%)	19,25 [10,88; NA]	2,09 [0,85; 5,13] p=0,1078	1,28 [0,95; 1,74] p=0,1072	16,40% [-3,00%; 35,80%] p=0,0984	1,83 [1,09; 3,08] p=0,0229
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2198								
Europa	235/317 (74,1%)	6,70 [4,21; 8,90]	187/309 (60,5%)	15,64 [12,52; 20,70]	1,87 [1,33; 2,63] p=0,0003	1,23 [1,10; 1,37] p=0,0003	13,60% [6,30%; 20,90%] p=0,0002	1,58 [1,30; 1,91] p<0,0001
Australien	24/34 (70,6%)	10,12 [7,39; 16,03]	26/38 (68,4%)	16,16 [5,39; 24,90]	1,11 [0,41; 3,03] p=0,8431	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8418	2,20% [-19,10%; 23,50%] p=0,8418	1,09 [0,63; 1,91] p=0,7570
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,60; 2,28] p=0,6351	1,17 [0,62; 2,19] p=0,6350	0,80% [-2,50%; 4,10%] p=0,6345	1,12 [0,59; 2,15] p=0,7237
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7168								

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	13/209 (6,2%)	NA [NA; NA]	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,55; 2,97] p=0,5761	1,26 [0,56; 2,80] p=0,5766	1,30% [-3,20%; 5,70%] p=0,5747	1,24 [0,54; 2,83] p=0,6078
weiblich	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,35; 2,99] p=0,9681	1,02 [0,37; 2,84] p=0,9680	0,10% [-4,90%; 5,10%] p=0,9680	0,92 [0,32; 2,62] p=0,8696
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5190								
<65 Jahre	12/258 (4,7%)	NA [NA; NA]	12/260 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,44; 2,29] p=0,9846	1,01 [0,46; 2,20] p=0,9845	0,00% [-3,60%; 3,70%] p=0,9845	0,95 [0,42; 2,11] p=0,8951
≥65 Jahre	8/93 (8,6%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,48; 4,91] p=0,4609	1,50 [0,51; 4,40] p=0,4636	2,90% [-4,70%; 10,40%] p=0,4562	1,49 [0,49; 4,55] p=0,4864
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4938								
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [0,40%; 14,70%] p=0,0375	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	8/205 (3,9%)	NA [NA; NA]	12/207 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,26; 1,65] p=0,3715	0,67 [0,28; 1,61] p=0,3745	-1,90% [-6,00%; 2,20%] p=0,3700	0,63 [0,26; 1,54] p=0,3086
≥65 Jahre	8/93 (8,6%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,48; 4,91] p=0,4609	1,50 [0,51; 4,40] p=0,4636	2,90% [-4,70%; 10,40%] p=0,4562	1,49 [0,49; 4,55] p=0,4864
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9876								

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
weiß	20/326 (6,1%)	NA [NA; NA]	15/318 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,66; 2,63] p=0,4278	1,30 [0,68; 2,50] p=0,4290	1,40% [-2,10%; 4,90%] p=0,4265	1,24 [0,64; 2,43] p=0,5237
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3640								
Stadium I	8/183 (4,4%)	NA [NA; NA]	9/176 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,32; 2,25] p=0,7411	0,85 [0,34; 2,17] p=0,7410	-0,70% [-5,10%; 3,70%] p=0,7410	0,82 [0,32; 2,13] p=0,6848
Stadium II	11/114 (9,6%)	NA [NA; NA]	6/121 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,73; 5,73] p=0,1663	1,95 [0,74; 5,09] p=0,1747	4,70% [-2,00%; 11,30%] p=0,1674	1,88 [0,69; 5,08] p=0,2156
Stadium III	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,04; 5,05] p=0,5036	0,45 [0,04; 4,85] p=0,5132	-2,20% [-8,80%; 4,40%] p=0,5082	0,44 [0,04; 4,81] p=0,4980
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9729								
IgG	14/202 (6,9%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,55; 2,94] p=0,5714	1,25 [0,57; 2,75] p=0,5720	1,40% [-3,40%; 6,20%] p=0,5685	1,19 [0,53; 2,68] p=0,6762
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,30; 5,17] p=0,7584	1,24 [0,32; 4,78] p=0,7581	1,00% [-5,50%; 7,50%] p=0,7601	1,20 [0,30; 4,81] p=0,7937
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9888								

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	6/74 (8,1%)	NA [NA; NA]	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,36; 4,24] p=0,7374	1,22 [0,39; 3,81] p=0,7370	1,40% [-7,00%; 9,80%] p=0,7366	1,20 [0,36; 3,93] p=0,7662
Standardrisiko	14/262 (5,3%)	NA [NA; NA]	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,53; 2,59] p=0,6877	1,17 [0,55; 2,47] p=0,6878	0,80% [-3,00%; 4,50%] p=0,6874	1,10 [0,51; 2,38] p=0,8092
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6625								
ECOG-PS 0	15/218 (6,9%)	NA [NA; NA]	14/224 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,52; 2,35] p=0,7891	1,10 [0,54; 2,23] p=0,7890	0,60% [-4,00%; 5,30%] p=0,7890	1,06 [0,51; 2,19] p=0,8787
ECOG-PS ≥1	5/133 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,36; 6,68] p=0,5449	1,54 [0,38; 6,32] p=0,5476	1,30% [-2,90%; 5,50%] p=0,5405	1,43 [0,34; 5,99] p=0,6253
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3404								
≤65 kg	7/82 (8,5%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,72; 8,99] p=0,1365	2,41 [0,73; 7,97] p=0,1488	5,00% [-1,90%; 11,90%] p=0,1583	2,20 [0,64; 7,54] p=0,2092
>65 bis 85 kg	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,38; 3,29] p=0,8420	1,11 [0,40; 3,13] p=0,8419	0,50% [-4,00%; 5,00%] p=0,8411	1,10 [0,38; 3,18] p=0,8585
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4762	0,67 [0,22; 2,03] p=0,4784	-2,60% [-9,80%; 4,60%] p=0,4770	0,63 [0,20; 2,00] 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
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7296								
<60 ml/min	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,27; 28,50] p=0,3746	2,61 [0,29; 23,67] p=0,3929	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3532	2,42 [0,25; 23,32] p=0,4434
60 bis <90 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	8/139 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,35; 2,60] p=0,9196	0,95 [0,37; 2,47] p=0,9194	-0,30% [-5,60%; 5,10%] p=0,9195	0,92 [0,34; 2,46] p=0,8683
≥90 ml/min	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,44; 3,13] p=0,7403	1,17 [0,46; 2,96] p=0,7402	0,80% [-3,70%; 5,20%] p=0,7403	1,11 [0,43; 2,89] p=0,8260
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5627								
normal	18/309 (5,8%)	NA [NA; NA]	16/300 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,55; 2,20] p=0,7917	1,09 [0,57; 2,10] p=0,7916	0,50% [-3,20%; 4,10%] p=0,7914	1,04 [0,53; 2,04] p=0,9163
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,20; 26,32] p=0,4943	2,24 [0,21; 23,80] p=0,5042	2,60% [-5,00%; 10,30%] p=0,4996	2,22 [0,20; 24,48] p=0,5151
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3800								
Europa	15/317 (4,7%)	NA [NA; NA]	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,66; 3,36] p=0,3397	1,46 [0,67; 3,21] p=0,3426	1,50% [-1,60%; 4,60%] p=0,3379	1,41 [0,63; 3,14] p=0,3998
Australien	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,22; 2,68] p=0,6750	0,80 [0,28; 2,28] p=0,6742	-3,70% [-20,90%; 13,40%] p=0,6709	0,73 [0,23; 2,30] p=0,5863

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 von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,41; 1,79] p=0,6864	0,86 [0,43; 1,74] p=0,6854	-0,60% [-3,60%; 2,40%] p=0,6853	0,76 [0,37; 1,56] p=0,4532
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1584								
männlich	12/209 (5,7%)	NA [NA; NA]	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,49; 2,77] p=0,7220	1,16 [0,51; 2,62] p=0,7220	0,80% [-3,60%; 5,10%] p=0,7213	1,04 [0,45; 2,41] p=0,9287
weiblich	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,67] p=0,1609	0,34 [0,07; 1,66] p=0,1822	-2,70% [-6,50%; 1,00%] p=0,1567	0,27 [0,05; 1,32] p=0,1053
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6662								
<65 Jahre	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	9/260 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,39; 2,58] p=0,9867	1,01 [0,41; 2,50] p=0,9867	0,00% [-3,10%; 3,20%] p=0,9867	0,85 [0,34; 2,14] p=0,7302
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4743	0,67 [0,22; 2,03] p=0,4764	-2,70% [-10,00%; 4,70%] p=0,4751	0,62 [0,20; 1,94] p=0,4076
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8483								
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,50%;	NA [NA; NA] p=0,9975

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
							1,80% p=0,3127	
50 bis <65 Jahre	9/205 (4,4%)	NA [NA; NA]	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,43; 3,02] p=0,7888	1,14 [0,45; 2,89] p=0,7887	0,50% [-3,30%; 4,40%] p=0,7886	0,95 [0,37; 2,46] p=0,9140
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4743	0,67 [0,22; 2,03] p=0,4764	-2,70% [-10,00%; 4,70%] p=0,4751	0,62 [0,20; 1,94] p=0,4076
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4068								
weiß	12/326 (3,7%)	NA [NA; NA]	15/318 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,36; 1,68] p=0,5123	0,78 [0,37; 1,64] p=0,5131	-1,00% [-4,10%; 2,10%] p=0,5124	0,68 [0,32; 1,44] p=0,3104
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,21; 28,58] p=0,4707	2,32 [0,22; 24,09] p=0,4809	4,60% [-8,00%; 17,10%] p=0,4767	1,79 [0,16; 19,75] p=0,6342
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9332								
Stadium I	5/183 (2,7%)	NA [NA; NA]	7/176 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,21; 2,18] p=0,5124	0,69 [0,22; 2,12] p=0,5144	-1,20% [-5,00%; 2,50%] p=0,5130	0,63 [0,20; 2,00] p=0,4365
Stadium II	7/114 (6,1%)	NA [NA; NA]	7/121 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,36; 3,14] p=0,9087	1,06 [0,38; 2,93] p=0,9085	0,40% [-5,70%; 6,40%] p=0,9085	0,84 [0,29; 2,41] p=0,7495

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 III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,12; 6,67] p=0,9214	0,91 [0,13; 6,20] p=0,9210	-0,40% [-7,90%; 7,10%] p=0,9212	0,83 [0,12; 5,88] p=0,8485
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2237								
IgG	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,18; 1,71] p=0,2947	0,56 [0,19; 1,68] p=0,3012	-1,90% [-5,60%; 1,70%] p=0,3006	0,45 [0,14; 1,36] p=0,1557
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,36; 7,77] p=0,5004	1,65 [0,38; 7,14] p=0,5036	2,10% [-4,10%; 8,20%] p=0,5091	1,47 [0,33; 6,55] p=0,6176
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7277								
Hochrisiko	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,33; 4,99] p=0,7163	1,27 [0,35; 4,53] p=0,7161	1,40% [-6,20%; 9,10%] p=0,7154	1,17 [0,31; 4,35] p=0,8193
Standardrisiko	9/262 (3,4%)	NA [NA; NA]	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,31; 1,79] p=0,5044	0,75 [0,32; 1,75] p=0,5057	-1,10% [-4,50%; 2,20%] p=0,5038	0,64 [0,27; 1,51] p=0,3053
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1886								
ECOG-PS 0	7/218 (3,2%)	NA [NA; NA]	12/224 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,23; 1,52] p=0,2666	0,60 [0,24; 1,49] p=0,2720	-2,10% [-5,90%; 1,60%] p=0,2638	0,51 [0,20; 1,30] p=0,1605

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	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,47; 5,79] p=0,4288	1,62 [0,49; 5,39] p=0,4331	2,00% [-2,90%; 6,90%] p=0,4232	1,40 [0,41; 4,80] p=0,5883
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0839								
≤65 kg	1/82 (1,2%)	NA [NA; NA]	7/113 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,55] p=0,0846	0,20 [0,03; 1,57] p=0,1249	-5,00% [-10,00%; 0,10%] p=0,0530	0,14 [0,02; 1,17] p=0,0702
>65 bis 85 kg	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,64; 5,57] p=0,2424	1,83 [0,65; 5,16] p=0,2505	2,90% [-1,80%; 7,60%] p=0,2287	1,71 [0,59; 4,93] p=0,3193
>85 kg	2/95 (2,1%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,08; 2,56] p=0,3632	0,47 [0,09; 2,50] p=0,3742	-2,40% [-7,60%; 2,80%] p=0,3663	0,39 [0,07; 2,15] p=0,2829
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9883								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,11; 6,58] p=0,8870	0,87 [0,13; 5,77] p=0,8861	-1,00% [-14,10%; 12,20%] p=0,8865	0,57 [0,08; 4,05] p=0,5747
60 bis <90 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	9/139 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,31; 2,24] p=0,7233	0,85 [0,34; 2,13] p=0,7232	-1,00% [-6,50%; 4,50%] p=0,7233	0,73 [0,28; 1,89] p=0,5133
≥90 ml/min	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,22; 3,14] p=0,7815	0,83 [0,23; 3,05] p=0,7815	-0,50% [-3,70%; 2,80%] p=0,7808	0,74 [0,20; 2,74] p=0,6483

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 von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7662								
normal	12/309 (3,9%)	NA [NA; NA]	14/300 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,38; 1,81] p=0,6330	0,83 [0,39; 1,77] p=0,6332	-0,80% [-4,00%; 2,40%] p=0,6331	0,72 [0,33; 1,56] p=0,4026
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,15; 8,36] p=0,9088	1,12 [0,17; 7,60] p=0,9084	0,50% [-8,10%; 9,20%] p=0,9086	0,93 [0,13; 6,58] p=0,9389
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7727								
Europa	11/317 (3,5%)	NA [NA; NA]	13/309 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,36; 1,86] p=0,6314	0,82 [0,38; 1,81] p=0,6317	-0,70% [-3,70%; 2,30%] p=0,6314	0,71 [0,32; 1,59] p=0,4048
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,21; 6,01] p=0,8876	1,12 [0,24; 5,17] p=0,8868	0,90% [-11,90%; 13,80%] p=0,8871	1,00 [0,20; 4,96] p=0,9969
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,66] p=0,0039	0,15 [0,04; 0,67] p=0,0125	-3,20% [-5,30%; -1,00%] p=0,0038	0,13 [0,03; 0,57] p=0,0069
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1301								
weiß	1/326 (0,3%)	NA [NA; NA]	12/318 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0018	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0156	-3,50% [-5,60%; -	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0095

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
							1,30% p=0,0018	
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,07; 19,67] p=0,9155	1,16 [0,08; 17,60] p=0,9148	0,60% [-9,60%; 10,70%] p=0,9152	0,89 [0,06; 14,20] p=0,9329
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7011								
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,23] p=0,3189	0,34 [0,04; 3,17] p=0,3424	-2,60% [-7,80%; 2,50%] p=0,3140	0,28 [0,03; 2,70] p=0,2711
Standardrisiko	1/262 (0,4%)	NA [NA; NA]	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0061	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0276	-3,40% [-5,90%; - 1,00%] p=0,0057	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0170
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9916								
ECOG-PS 0	2/218 (0,9%)	NA [NA; NA]	10/224 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 0,92] p=0,0219	0,21 [0,05; 0,93] p=0,0396	-3,50% [-6,50%; - 0,60%] p=0,0199	0,17 [0,04; 0,78] p=0,0224
ECOG-PS ≥1	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,40% [-5,20%; 0,30%] p=0,0795	NA [NA; NA] p=0,9956
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1267								

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
normal	1/309 (0,3%)	NA [NA; NA]	12/300 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,60] p=0,0017	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0154	-3,70% [-6,00%; -1,40%] p=0,0018	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0094
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,52] p=0,9362	1,12 [0,07; 17,34] p=0,9359	0,30% [-5,90%; 6,40%] p=0,9360	0,92 [0,06; 14,78] p=0,9557
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9927								
Europa	2/317 (0,6%)	NA [NA; NA]	11/309 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,04; 0,78] p=0,0103	0,18 [0,04; 0,79] p=0,0236	-2,90% [-5,20%; -0,70%] p=0,0105	0,15 [0,03; 0,67] p=0,0130
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30% [-12,40%; 1,80%] p=0,1462	NA [NA; NA] p=0,9977

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie

Tabelle 4-23 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	256/351 (72,9%)	8,54 [4,93; 9,69]	217/347 (62,5%)	14,75 [11,96; 17,48]	1,61 [1,17; 2,21] p=0,0035	1,17 [1,05; 1,29] p=0,0038	10,30% [3,40%; 17,30%] p=0,0033	1,47 [1,23; 1,77] p<0,0001
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9323								
männlich	147/209 (70,3%)	9,43 [5,52; 11,01]	122/202 (60,4%)	17,38 [12,88; 22,37]	1,55 [1,03; 2,34] p=0,0344	1,17 [1,01; 1,34] p=0,0358	9,90% [0,80%; 19,10%] p=0,0334	1,47 [1,16; 1,87] p=0,0017
weiblich	109/142 (76,8%)	4,93 [0,95; 9,04]	95/145 (65,5%)	12,09 [9,33; 15,77]	1,74 [1,03; 2,92] p=0,0360	1,17 [1,01; 1,36] p=0,0369	11,20% [0,80%; 21,60%] p=0,0341	1,48 [1,12; 1,94] p=0,0057
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5093								
<65 Jahre	192/258 (74,4%)	7,69 [3,94; 9,27]	168/260 (64,6%)	13,01 [10,48; 16,69]	1,59 [1,09; 2,33] p=0,0155	1,15 [1,03; 1,29] p=0,0160	9,80% [1,90%; 17,70%] p=0,0148	1,41 [1,14; 1,73] p=0,0013
≥65 Jahre	64/93 (68,8%)	10,35 [2,86; 13,60]	49/87 (56,3%)	17,38 [12,98; 22,14]	1,71 [0,93; 3,15] p=0,0839	1,22 [0,97; 1,54] p=0,0879	12,50% [-1,50%; 26,50%] p=0,0812	1,66 [1,14; 2,41] p=0,0079
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7961								

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
<50 Jahre	35/53 (66,0%)	8,67 [1,84; 25,56]	31/53 (58,5%)	15,64 [10,61; 42,41]	1,38 [0,63; 3,04] p=0,4250	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4245	7,50% [-10,90%; 25,90%] p=0,4214	1,46 [0,90; 2,37] p=0,1288
50 bis <65 Jahre	157/205 (76,6%)	6,04 [1,97; 9,27]	137/207 (66,2%)	12,09 [9,69; 16,59]	1,67 [1,08; 2,58] p=0,0197	1,16 [1,02; 1,31] p=0,0204	10,40% [1,70%; 19,10%] p=0,0187	1,39 [1,11; 1,75] p=0,0047
≥65 Jahre	64/93 (68,8%)	10,35 [2,86; 13,60]	49/87 (56,3%)	17,38 [12,98; 22,14]	1,71 [0,93; 3,15] p=0,0839	1,22 [0,97; 1,54] p=0,0879	12,50% [-1,50%; 26,50%] p=0,0812	1,66 [1,14; 2,41] p=0,0079
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8740								
weiß	238/326 (73,0%)	8,54 [4,93; 9,69]	196/318 (61,6%)	14,46 [11,79; 17,48]	1,68 [1,21; 2,35] p=0,0021	1,18 [1,06; 1,32] p=0,0023	11,40% [4,20%; 18,60%] p=0,0020	1,48 [1,22; 1,78] p<0,0001
andere	18/25 (72,0%)	9,04 [0,72; 11,01]	21/29 (72,4%)	18,40 [9,89; 32,43]	0,98 [0,30; 3,23] p=0,9732	0,99 [0,71; 1,39] p=0,9730	-0,40% [-24,40%; 23,60%] p=0,9730	1,32 [0,70; 2,48] p=0,3936
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0529								
Stadium I	125/183 (68,3%)	10,05 [8,67; 13,27]	115/176 (65,3%)	15,44 [11,73; 19,55]	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5513	1,04 [0,90; 1,21] p=0,5513	3,00% [-6,80%; 12,70%] p=0,5507	1,19 [0,92; 1,53] p=0,1778
Stadium II	90/114 (78,9%)	2,79 [0,95; 8,31]	71/121 (58,7%)	14,75 [11,79; 20,40]	2,64 [1,48; 4,71] p=0,0008	1,34 [1,13; 1,61] p=0,0010	20,30% [8,70%; 31,80%] p=0,0006	1,84 [1,35; 2,52] p=0,0001
Stadium III	41/54 (75,9%)	1,71 [0,72; 9,46]	31/49 (63,3%)	10,15 [7,10; 28,78]	1,83 [0,78; 4,29] p=0,1639	1,20 [0,93; 1,56] p=0,1706	12,70% [-5,00%;	1,84 [1,15; 2,95] p=0,0109

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
							30,30% p=0,1602	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1035								
IgG	152/202 (75,2%)	5,45 [2,07; 10,05]	107/181 (59,1%)	16,76 [12,09; 22,47]	2,10 [1,36; 3,25] p=0,0008	1,27 [1,10; 1,47] p=0,0011	16,10% [6,80%; 25,40%] p=0,0007	1,69 [1,32; 2,17] p<0,0001
Nicht-IgG	58/76 (76,3%)	8,54 [1,12; 13,34]	67/94 (71,3%)	10,32 [8,21; 14,75]	1,30 [0,65; 2,60] p=0,4604	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4553	5,00% [-8,20%; 18,30%] p=0,4553	1,18 [0,83; 1,68] p=0,3474
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9418								
Hochrisiko	57/74 (77,0%)	2,79 [0,85; 10,58]	51/75 (68,0%)	11,99 [9,30; 15,18]	1,58 [0,76; 3,27] p=0,2189	1,13 [0,93; 1,38] p=0,2195	9,00% [-5,20%; 23,30%] p=0,2147	1,53 [1,04; 2,23] p=0,0291
Standardrisiko	188/262 (71,8%)	8,67 [5,19; 10,02]	160/262 (61,1%)	15,64 [12,09; 19,55]	1,62 [1,12; 2,34] p=0,0097	1,18 [1,04; 1,33] p=0,0101	10,70% [2,70%; 18,70%] p=0,0091	1,46 [1,18; 1,80] p=0,0005
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	10,05 [0,69; 31,31]	6/10 (60,0%)	36,34 [0,92; NA]	1,83 [0,33; 10,10] p=0,4927	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5057	13,30% [-24,40%; 51,10%] p=0,4884	1,50 [0,55; 4,07] p=0,4273
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2075								
ECOG-PS 0	151/218 (69,3%)	8,77 [5,19; 10,22]	138/224 (61,6%)	13,70 [11,53; 18,10]	1,40 [0,95; 2,08] p=0,0910	1,12 [0,98; 1,29] p=0,0914	7,70% [-1,20%; 16,50%] p=0,0893	1,34 [1,06; 1,69] p=0,0125
ECOG-PS ≥1	105/133 (78,9%)	4,99 [1,64; 10,28]	79/123 (64,2%)	16,59 [10,78; 19,91]	2,09 [1,20; 3,64] p=0,0090	1,23 [1,05; 1,44] p=0,0107	14,70% [3,80%;]	1,69 [1,26; 2,26] p=0,0005

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
							25,70% p=0,0084	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0500								
≤65 kg	70/82 (85,4%)	1,64 [0,72; 4,60]	71/113 (62,8%)	12,52 [8,57; 17,48]	3,45 [1,68; 7,10] p=0,0005	1,36 [1,15; 1,61] p=0,0003	22,50% [10,80%; 34,30%] p=0,0002	2,11 [1,51; 2,94] p<0,0001
>65 bis 85 kg	119/174 (68,4%)	9,46 [5,45; 11,27]	96/145 (66,2%)	13,11 [10,84; 17,18]	1,10 [0,69; 1,77] p=0,6791	1,03 [0,89; 1,21] p=0,6796	2,20% [-8,20%; 12,50%] p=0,6790	1,23 [0,94; 1,62] p=0,1266
>85 kg	67/95 (70,5%)	9,89 [5,52; 14,16]	50/89 (56,2%)	23,06 [13,01; 31,67]	1,87 [1,02; 3,43] p=0,0438	1,25 [1,00; 1,57] p=0,0474	14,30% [0,60%; 28,10%] p=0,0415	1,51 [1,05; 2,19] p=0,0267
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8263								
<60 ml/min	24/31 (77,4%)	8,31 [0,66; 19,32]	15/27 (55,6%)	11,99 [5,45; NA]	2,74 [0,88; 8,52] p=0,0794	1,39 [0,95; 2,05] p=0,0930	21,90% [-2,00%; 45,70%] p=0,0721	1,60 [0,84; 3,07] p=0,1553
60 bis <90 ml/min	111/146 (76,0%)	4,93 [1,12; 9,04]	90/139 (64,7%)	12,98 [10,02; 16,76]	1,73 [1,03; 2,89] p=0,0372	1,17 [1,01; 1,37] p=0,0394	11,30% [0,70%; 21,80%] p=0,0359	1,50 [1,14; 1,98] p=0,0044
≥90 ml/min	121/174 (69,5%)	9,89 [5,52; 11,56]	112/181 (61,9%)	17,18 [12,09; 23,06]	1,41 [0,91; 2,19] p=0,1292	1,12 [0,97; 1,31] p=0,1293	7,70% [-2,20%; 17,50%] p=0,1270	1,40 [1,08; 1,81] p=0,0110
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2653								
normal	224/309 (72,5%)	8,67 [4,99; 10,02]	189/300 (63,0%)	14,75 [11,79; 18,07]	1,55 [1,10; 2,18] p=0,0123	1,15 [1,03; 1,28] p=0,0129	9,50% [2,10%;	1,41 [1,16; 1,72] p=0,0005

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
							16,90% p=0,0118	
beeinträchtigt	32/42 (76,2%)	3,76 [0,72; 10,05]	28/47 (59,6%)	13,70 [9,76; 38,44]	2,17 [0,87; 5,44] p=0,0969	1,28 [0,96; 1,71] p=0,0963	16,60% [-2,40%; 35,70%] p=0,0873	1,86 [1,11; 3,10] p=0,0174
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1083								
Europa	232/317 (73,2%)	6,04 [2,86; 9,46]	189/309 (61,2%)	14,62 [11,79; 19,22]	1,73 [1,24; 2,43] p=0,0014	1,20 [1,07; 1,34] p=0,0015	12,00% [4,70%; 19,30%] p=0,0013	1,54 [1,27; 1,86] p<0,0001
Australien	24/34 (70,6%)	12,03 [8,54; 14,19]	28/38 (73,7%)	14,75 [5,68; 21,13]	0,86 [0,30; 2,41] p=0,7712	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7705	-3,10% [-23,80%; 17,70%] p=0,7700	0,95 [0,55; 1,64] p=0,8457
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	234/351 (66,7%)	10,28 [9,27; 12,35]	191/347 (55,0%)	22,14 [16,76; 26,94]	1,63 [1,20; 2,22] p=0,0017	1,21 [1,07; 1,37] p=0,0018	11,60% [4,40%; 18,80%] p=0,0015	1,49 [1,23; 1,80] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4892								
männlich	128/209 (61,2%)	11,27 [9,43; 17,41]	107/202 (53,0%)	24,84 [19,55; 34,37]	1,40 [0,95; 2,08] p=0,0905	1,16 [0,98; 1,37] p=0,0921	8,30% [-1,30%; 17,80%] p=0,0891	1,40 [1,08; 1,81] p=0,0105
weiblich	106/142 (74,6%)	9,69 [5,19; 12,22]	84/145 (57,9%)	16,36 [13,14; 24,90]	2,14 [1,29; 3,53] p=0,0028	1,29 [1,09; 1,52] p=0,0032	16,70% [6,00%; 27,50%] p=0,0023	1,62 [1,21; 2,15] p=0,0010
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1875								

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 Jahre	173/258 (67,1%)	9,72 [8,57; 12,22]	150/260 (57,7%)	19,91 [14,75; 25,43]	1,49 [1,04; 2,13] p=0,0280	1,16 [1,02; 1,33] p=0,0287	9,40% [1,10%; 17,70%] p=0,0271	1,37 [1,10; 1,71] p=0,0046
≥65 Jahre	61/93 (65,6%)	11,56 [9,36; 17,41]	41/87 (47,1%)	27,93 [17,18; NA]	2,14 [1,17; 3,90] p=0,0127	1,39 [1,07; 1,82] p=0,0152	18,50% [4,20%; 32,70%] p=0,0111	1,90 [1,28; 2,83] p=0,0015
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3932								
<50 Jahre	31/53 (58,5%)	10,58 [7,85; NA]	29/53 (54,7%)	26,94 [13,11; NA]	1,17 [0,54; 2,52] p=0,6965	1,07 [0,77; 1,49] p=0,6954	3,80% [-15,10%; 22,60%] p=0,6949	1,26 [0,76; 2,09] p=0,3765
50 bis <65 Jahre	142/205 (69,3%)	9,69 [8,41; 12,22]	121/207 (58,5%)	18,92 [13,47; 23,49]	1,60 [1,07; 2,40] p=0,0225	1,19 [1,02; 1,37] p=0,0233	10,80% [1,60%; 20,00%] p=0,0215	1,40 [1,09; 1,78] p=0,0072
≥65 Jahre	61/93 (65,6%)	11,56 [9,36; 17,41]	41/87 (47,1%)	27,93 [17,18; NA]	2,14 [1,17; 3,90] p=0,0127	1,39 [1,07; 1,82] p=0,0152	18,50% [4,20%; 32,70%] p=0,0111	1,90 [1,28; 2,83] p=0,0015
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7238								
weiß	216/326 (66,3%)	10,48 [9,30; 13,27]	173/318 (54,4%)	20,96 [16,59; 28,09]	1,65 [1,20; 2,26] p=0,0021	1,22 [1,07; 1,38] p=0,0023	11,90% [4,40%; 19,40%] p=0,0020	1,47 [1,21; 1,80] p=0,0001
andere	18/25 (72,0%)	9,89 [0,95; 17,87]	18/29 (62,1%)	22,44 [13,70; 34,37]	1,57 [0,50; 4,97] p=0,4444	1,16 [0,80; 1,69] p=0,4380	9,90% [-15,00%; 34,90%] p=0,4350	1,68 [0,87; 3,23] p=0,1239
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2612								

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 I	115/183 (62,8%)	11,56 [9,79; 18,82]	101/176 (57,4%)	22,44 [17,15; 33,54]	1,26 [0,82; 1,92] p=0,2919	1,09 [0,93; 1,30] p=0,2928	5,50% [-4,70%; 15,60%] p=0,2907	1,28 [0,98; 1,67] p=0,0697
Stadium II	83/114 (72,8%)	9,04 [2,33; 13,34]	65/121 (53,7%)	18,92 [14,75; 30,23]	2,31 [1,34; 3,98] p=0,0025	1,35 [1,11; 1,66] p=0,0029	19,10% [7,00%; 31,20%] p=0,0019	1,73 [1,25; 2,39] p=0,0010
Stadium III	36/54 (66,7%)	9,46 [1,87; 14,16]	25/49 (51,0%)	20,07 [9,76; NA]	1,92 [0,87; 4,26] p=0,1083	1,31 [0,94; 1,82] p=0,1153	15,60% [-3,20%; 34,50%] p=0,1031	1,78 [1,07; 2,97] p=0,0275
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2131								
IgG	141/202 (69,8%)	9,72 [6,04; 11,89]	96/181 (53,0%)	22,34 [16,69; 34,37]	2,05 [1,35; 3,11] p=0,0008	1,32 [1,12; 1,55] p=0,0011	16,80% [7,10%; 26,40%] p=0,0007	1,71 [1,31; 2,21] p<0,0001
Nicht-IgG	52/76 (68,4%)	13,34 [8,54; 17,94]	56/94 (59,6%)	22,18 [11,63; 30,23]	1,47 [0,78; 2,77] p=0,2349	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2298	8,80% [-5,60%; 23,30%] p=0,2288	1,27 [0,87; 1,86] p=0,2103
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9446								
Hochrisiko	52/74 (70,3%)	10,22 [2,56; 15,15]	45/75 (60,0%)	15,44 [12,22; 24,90]	1,58 [0,80; 3,11] p=0,1900	1,17 [0,92; 1,48] p=0,1911	10,30% [-4,90%; 25,50%] p=0,1857	1,56 [1,05; 2,33] p=0,0284
Standardrisiko	172/262 (65,6%)	10,05 [9,00; 12,35]	141/262 (53,8%)	22,41 [18,10; 29,96]	1,64 [1,15; 2,33] p=0,0058	1,22 [1,06; 1,41] p=0,0062	11,80% [3,50%; 20,20%] p=0,0054	1,47 [1,18; 1,84] p=0,0007
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	16,59 [0,72; NA]	5/10 (50,0%)	39,38 [0,92; NA]	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4142	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4308	16,70% [-22,40%;	1,45 [0,49; 4,25] p=0,4987

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
							55,80% p=0,4036	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4244								
ECOG-PS 0	139/218 (63,8%)	10,22 [9,04; 14,13]	122/224 (54,5%)	23,49 [15,44; 32,43]	1,47 [1,00; 2,15] p=0,0471	1,17 [1,00; 1,37] p=0,0478	9,30% [0,20%; 18,40%] p=0,0458	1,40 [1,09; 1,78] p=0,0074
ECOG-PS ≥1	95/133 (71,4%)	10,28 [5,65; 13,34]	69/123 (56,1%)	19,91 [16,16; 26,81]	1,96 [1,17; 3,28] p=0,0108	1,27 [1,05; 1,54] p=0,0126	15,30% [3,70%; 27,00%] p=0,0099	1,63 [1,19; 2,22] p=0,0022
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1516								
≤65 kg	67/82 (81,7%)	4,76 [0,92; 10,02]	66/113 (58,4%)	17,15 [12,52; 25,43]	3,18 [1,62; 6,24] p=0,0006	1,40 [1,16; 1,69] p=0,0004	23,30% [10,90%; 35,70%] p=0,0002	2,04 [1,45; 2,86] p<0,0001
>65 bis 85 kg	109/174 (62,6%)	11,27 [9,69; 16,59]	80/145 (55,2%)	20,70 [15,31; 30,13]	1,36 [0,87; 2,13] p=0,1770	1,14 [0,94; 1,37] p=0,1814	7,50% [-3,40%; 18,30%] p=0,1761	1,38 [1,03; 1,84] p=0,0286
>85 kg	58/95 (61,1%)	12,22 [9,30; 27,83]	45/89 (50,6%)	28,78 [15,77; NA]	1,53 [0,85; 2,75] p=0,1531	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1564	10,50% [-3,80%; 24,80%] p=0,1500	1,35 [0,91; 1,99] p=0,1321
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6241								
<60 ml/min	23/31 (74,2%)	9,46 [1,61; 22,31]	15/27 (55,6%)	12,09 [5,45; NA]	2,30 [0,76; 6,95] p=0,1398	1,33 [0,90; 1,99] p=0,1523	18,60% [-5,60%; 42,90%] p=0,1321	1,44 [0,75; 2,78] p=0,2711
60 bis <90 ml/min	104/146 (71,2%)	9,36 [4,99; 11,53]	77/139 (55,4%)	20,07 [15,44; 26,81]	1,99 [1,22; 3,25] p=0,0056	1,29 [1,07; 1,54] p=0,0066	15,80% [4,80%;]	1,63 [1,21; 2,18] p=0,0013

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
							26,90% p=0,0050	
≥90 ml/min	107/174 (61,5%)	11,89 [9,69; 14,52]	99/181 (54,7%)	24,84 [17,18; 34,37]	1,32 [0,87; 2,02] p=0,1951	1,12 [0,94; 1,34] p=0,1951	6,80% [-3,40%; 17,00%] p=0,1932	1,36 [1,03; 1,78] p=0,0287
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3187								
normal	204/309 (66,0%)	10,55 [9,30; 13,34]	166/300 (55,3%)	22,18 [16,59; 27,93]	1,57 [1,13; 2,18] p=0,0070	1,19 [1,05; 1,36] p=0,0075	10,70% [3,00%; 18,40%] p=0,0066	1,43 [1,17; 1,76] p=0,0006
beeinträchtigt	30/42 (71,4%)	9,69 [1,64; 12,68]	25/47 (53,2%)	21,16 [11,17; NA]	2,20 [0,91; 5,31] p=0,0788	1,34 [0,97; 1,87] p=0,0794	18,20% [-1,50%; 38,00%] p=0,0704	1,90 [1,11; 3,24] p=0,0185
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5087								
Europa	211/317 (66,6%)	10,02 [8,67; 11,89]	168/309 (54,4%)	22,14 [16,36; 28,09]	1,67 [1,21; 2,31] p=0,0018	1,22 [1,08; 1,39] p=0,0020	12,20% [4,60%; 19,80%] p=0,0017	1,51 [1,24; 1,85] p<0,0001
Australien	23/34 (67,6%)	13,60 [8,77; 17,87]	23/38 (60,5%)	23,29 [14,75; 37,09]	1,36 [0,52; 3,59] p=0,5329	1,12 [0,79; 1,58] p=0,5291	7,10% [-15,00%; 29,20%] p=0,5279	1,28 [0,71; 2,28] p=0,4082
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,53; 2,08] p=0,8866	1,05 [0,55; 2,00] p=0,8864	0,20% [-3,00%; 3,50%] p=0,8864	1,03 [0,53; 2,00] p=0,9290
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4229								

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	13/209 (6,2%)	NA [NA; NA]	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,55; 2,97] p=0,5761	1,26 [0,56; 2,80] p=0,5766	1,30% [-3,20%; 5,70%] p=0,5747	1,24 [0,54; 2,83] p=0,6078
weiblich	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,22; 2,32] p=0,5810	0,73 [0,24; 2,25] p=0,5822	-1,30% [-5,90%; 3,30%] p=0,5796	0,68 [0,22; 2,15] p=0,5132
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5776								
<65 Jahre	11/258 (4,3%)	NA [NA; NA]	12/260 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,40; 2,13] p=0,8460	0,92 [0,41; 2,06] p=0,8459	-0,40% [-3,90%; 3,20%] p=0,8459	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7555
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6333	1,31 [0,43; 3,97] p=0,6337	1,80% [-5,50%; 9,00%] p=0,6308	1,32 [0,42; 4,17] p=0,6331
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6175								
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	8/205 (3,9%)	NA [NA; NA]	12/207 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,26; 1,65] p=0,3715	0,67 [0,28; 1,61] p=0,3745	-1,90% [-6,00%; 2,20%] p=0,3700	0,63 [0,26; 1,54] p=0,3086
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6333	1,31 [0,43; 3,97] p=0,6337	1,80% [-5,50%; 9,00%] p=0,6308	1,32 [0,42; 4,17] p=0,6331
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9880								

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
weiß	18/326 (5,5%)	NA [NA; NA]	15/318 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,58; 2,38] p=0,6437	1,17 [0,60; 2,28] p=0,6438	0,80% [-2,60%; 4,20%] p=0,6431	1,13 [0,57; 2,25] p=0,7207
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3794								
Stadium I	7/183 (3,8%)	NA [NA; NA]	9/176 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,27; 2,03] p=0,5548	0,75 [0,28; 1,97] p=0,5558	-1,30% [-5,60%; 3,00%] p=0,5551	0,73 [0,27; 1,95] p=0,5267
Stadium II	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	6/121 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,65; 5,25] p=0,2471	1,77 [0,66; 4,71] p=0,2536	3,80% [-2,70%; 10,30%] p=0,2484	1,74 [0,63; 4,78] p=0,2858
Stadium III	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,04; 5,05] p=0,5036	0,45 [0,04; 4,85] p=0,5132	-2,20% [-8,80%; 4,40%] p=0,5082	0,44 [0,04; 4,81] p=0,4980
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9572								
IgG	13/202 (6,4%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,50; 2,75] p=0,7084	1,17 [0,52; 2,59] p=0,7084	0,90% [-3,80%; 5,70%] p=0,7068	1,12 [0,49; 2,55] p=0,7920
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,30; 5,17] p=0,7584	1,24 [0,32; 4,78] p=0,7581	1,00% [-5,50%; 7,50%] p=0,7601	1,20 [0,30; 4,81] p=0,7937
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9414								

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	6/74 (8,1%)	NA [NA; NA]	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,36; 4,24] p=0,7374	1,22 [0,39; 3,81] p=0,7370	1,40% [-7,00%; 9,80%] p=0,7366	1,20 [0,36; 3,93] p=0,7662
Standardrisiko	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,44; 2,27] p=1,0000	1,00 [0,46; 2,19] p=1,0000	0,00% [-3,60%; 3,60%] p=1,0000	0,96 [0,43; 2,14] p=0,9247
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5477								
ECOG-PS 0	13/218 (6,0%)	NA [NA; NA]	14/224 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,44; 2,07] p=0,9000	0,95 [0,46; 1,98] p=0,8999	-0,30% [-4,80%; 4,20%] p=0,8998	0,94 [0,44; 1,99] p=0,8646
ECOG-PS ≥1	5/133 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,36; 6,68] p=0,5449	1,54 [0,38; 6,32] p=0,5476	1,30% [-2,90%; 5,50%] p=0,5405	1,43 [0,34; 5,99] p=0,6253
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4436								
≤65 kg	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,59; 7,88] p=0,2390	2,07 [0,60; 7,09] p=0,2483	3,80% [-2,80%; 10,40%] p=0,2610	1,94 [0,55; 6,90] p=0,3044
>65 bis 85 kg	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,32; 2,96] p=0,9588	0,97 [0,33; 2,83] p=0,9588	-0,10% [-4,50%; 4,20%] p=0,9588	0,98 [0,33; 2,91] p=0,9676
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,13] p=0,4762	0,67 [0,22; 2,03] p=0,4784	-2,60% [-9,80%; 4,60%] p=0,4770	0,63 [0,20; 2,00] 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
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6754								
<60 ml/min	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,27; 28,50] p=0,3746	2,61 [0,29; 23,67] p=0,3929	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3532	2,42 [0,25; 23,32] p=0,4434
60 bis <90 ml/min	7/146 (4,8%)	NA [NA; NA]	8/139 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,29; 2,34] p=0,7170	0,83 [0,31; 2,24] p=0,7169	-1,00% [-6,20%; 4,20%] p=0,7170	0,82 [0,30; 2,27] p=0,7070
≥90 ml/min	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,38; 2,84] p=0,9357	1,04 [0,40; 2,71] p=0,9357	0,20% [-4,10%; 4,50%] p=0,9357	1,00 [0,38; 2,67] p=0,9989
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5053								
normal	16/309 (5,2%)	NA [NA; NA]	16/300 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,48; 1,98] p=0,9316	0,97 [0,49; 1,91] p=0,9316	-0,20% [-3,70%; 3,40%] p=0,9316	0,94 [0,47; 1,87] p=0,8495
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,20; 26,32] p=0,4943	2,24 [0,21; 23,80] p=0,5042	2,60% [-5,00%; 10,30%] p=0,4996	2,22 [0,20; 24,48] p=0,5151
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3017								
Europa	14/317 (4,4%)	NA [NA; NA]	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,60; 3,16] p=0,4424	1,36 [0,61; 3,03] p=0,4441	1,20% [-1,80%; 4,20%] p=0,4409	1,33 [0,59; 2,99] p=0,4932
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,16; 2,23] p=0,4364	0,64 [0,20; 1,99] p=0,4400	-6,70% [-23,10%; 9,80%] p=0,4265	0,60 [0,17; 2,05] p=0,4153

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 von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,25; 1,47] p=0,2601	0,61 [0,26; 1,45] p=0,2641	-1,50% [-4,00%; 1,10%] p=0,2589	0,54 [0,22; 1,31] p=0,1738
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3504								
männlich	7/209 (3,3%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,27; 2,04] p=0,5627	0,75 [0,28; 1,98] p=0,5636	-1,10% [-4,90%; 2,60%] p=0,5629	0,66 [0,25; 1,78] p=0,4121
weiblich	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,03; 2,27] p=0,1843	0,26 [0,03; 2,26] p=0,2194	-2,10% [-5,10%; 0,90%] p=0,1795	0,21 [0,02; 1,85] p=0,1585
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1373								
<65 Jahre	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	7/260 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,35; 2,92] p=0,9883	1,01 [0,36; 2,83] p=0,9883	0,00% [-2,80%; 2,80%] p=0,9883	0,84 [0,29; 2,40] p=0,7441
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,02; 1,25] p=0,0441	0,16 [0,02; 1,27] p=0,0823	-5,80% [-11,50%; -0,10%] p=0,0462	0,14 [0,02; 1,18] p=0,0706
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2803								
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,50%;	NA [NA; NA] p=0,9975

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
							1,80%] p=0,3127	
50 bis <65 Jahre	7/205 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/207 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,39; 3,59] p=0,7647	1,18 [0,40; 3,44] p=0,7647	0,50% [-2,90%; 3,90%] p=0,7645	0,97 [0,33; 2,89] p=0,9555
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,02; 1,25] p=0,0441	0,16 [0,02; 1,27] p=0,0823	-5,80% [-11,50%; - 0,10%] p=0,0462	0,14 [0,02; 1,18] p=0,0706
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9913								
weiß	8/326 (2,5%)	NA [NA; NA]	12/318 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,26; 1,59] p=0,3348	0,65 [0,27; 1,57] p=0,3385	-1,30% [-4,00%; 1,40%] p=0,3353	0,56 [0,23; 1,36] p=0,1992
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9458								
Stadium I	4/183 (2,2%)	NA [NA; NA]	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,18; 2,28] p=0,4820	0,64 [0,18; 2,23] p=0,4852	-1,20% [-4,60%; 2,20%] p=0,4829	0,59 [0,17; 2,08] p=0,4111
Stadium II	3/114 (2,6%)	NA [NA; NA]	5/121 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,15; 2,69] p=0,5270	0,64 [0,16; 2,60] p=0,5300	-1,50% [-6,10%; 3,10%] p=0,5231	0,49 [0,12; 2,07] p=0,3358

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 III	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,04; 5,05] p=0,5036	0,45 [0,04; 4,85] p=0,5132	-2,20% [-8,80%; 4,40%] p=0,5082	0,43 [0,04; 4,76] p=0,4922
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9219								
IgG	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	7/181 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,10; 1,47] p=0,1449	0,38 [0,10; 1,46] p=0,1608	-2,40% [-5,60%; 0,90%] p=0,1529	0,30 [0,08; 1,17] p=0,0833
Nicht-IgG	1/76 (1,3%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,04; 3,97] p=0,4238	0,41 [0,04; 3,88] p=0,4388	-1,90% [-6,30%; 2,50%] p=0,4013	0,35 [0,04; 3,40] p=0,3672
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8893								
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,23] p=0,3189	0,34 [0,04; 3,17] p=0,3424	-2,60% [-7,80%; 2,50%] p=0,3140	0,30 [0,03; 2,92] p=0,3016
Standardrisiko	7/262 (2,7%)	NA [NA; NA]	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,26; 1,85] p=0,4599	0,70 [0,27; 1,81] p=0,4621	-1,10% [-4,20%; 1,90%] p=0,4592	0,59 [0,22; 1,55] p=0,2821
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8191								
ECOG-PS 0	5/218 (2,3%)	NA [NA; NA]	9/224 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,18; 1,70] p=0,3013	0,57 [0,19; 1,68] p=0,3077	-1,70% [-5,00%; 1,50%] p=0,2984	0,50 [0,17; 1,48] p=0,2089

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	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,15; 3,13] p=0,6259	0,69 [0,16; 3,04] p=0,6273	-1,00% [-5,00%; 3,00%] p=0,6275	0,58 [0,13; 2,60] p=0,4766
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6096								
≤65 kg	1/82 (1,2%)	NA [NA; NA]	5/113 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,03; 2,33] p=0,2019	0,28 [0,03; 2,31] p=0,2352	-3,20% [-7,70%; 1,30%] p=0,1603	0,21 [0,03; 1,82] p=0,1572
>65 bis 85 kg	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,23; 2,92] p=0,7696	0,83 [0,25; 2,82] p=0,7696	-0,60% [-4,40%; 3,30%] p=0,7710	0,77 [0,22; 2,66] p=0,6794
>85 kg	2/95 (2,1%)	NA [NA; NA]	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,10; 3,78] p=0,5988	0,63 [0,11; 3,65] p=0,6013	-1,30% [-6,00%; 3,50%] p=0,6002	0,52 [0,09; 3,11] p=0,4723
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9061								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,05; 14,56] p=0,9214	0,87 [0,06; 13,27] p=0,9208	-0,50% [-9,90%; 9,00%] p=0,9211	0,56 [0,04; 8,97] p=0,6823
60 bis <90 ml/min	5/146 (3,4%)	NA [NA; NA]	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,21; 2,16] p=0,4991	0,68 [0,22; 2,09] p=0,5013	-1,60% [-6,30%; 3,10%] p=0,4999	0,58 [0,18; 1,84] p=0,3563
≥90 ml/min	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,08; 2,14] p=0,2752	0,42 [0,08; 2,12] p=0,2907	-1,60% [-4,50%; 1,30%] p=0,2698	0,36 [0,07; 1,86] p=0,2222

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 von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9887								
normal	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	11/300 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,28; 1,76] p=0,4448	0,71 [0,29; 1,73] p=0,4469	-1,10% [-3,80%; 1,70%] p=0,4453	0,60 [0,24; 1,50] p=0,2771
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-10,00%; 1,50%] p=0,1484	NA [NA; NA] p=0,9964
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8894								
Europa	7/317 (2,2%)	NA [NA; NA]	11/309 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,23; 1,60] p=0,3120	0,62 [0,24; 1,58] p=0,3166	-1,40% [-4,00%; 1,30%] p=0,3127	0,53 [0,21; 1,38] p=0,1945
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 6,30] p=0,6250	0,56 [0,05; 5,89] p=0,6282	-2,30% [-11,40%; 6,80%] p=0,6167	0,46 [0,04; 5,10] p=0,5262

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation AnämieTabelle 4-24 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	78/351 (22,2%)	NA [NA; NA]	72/347 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6449	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6472	1,40% [-4,70%; 7,50%] p=0,6467	1,01 [0,73; 1,39] p=0,9460
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5481								
männlich	37/209 (17,7%)	NA [NA; NA]	37/202 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,58; 1,59] p=0,8716	0,97 [0,64; 1,46] p=0,8714	-0,60% [-8,00%; 6,80%] p=0,8715	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7374
weiblich	41/142 (28,9%)	NA [NA; NA]	35/145 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,75; 2,16] p=0,3642	1,20 [0,81; 1,76] p=0,3645	4,70% [-5,50%; 14,90%] p=0,3629	1,13 [0,72; 1,77] p=0,6033
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6491								
<65 Jahre	57/258 (22,1%)	NA [NA; NA]	51/260 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,76; 1,78] p=0,4881	1,13 [0,81; 1,58] p=0,4881	2,50% [-4,50%; 9,50%] p=0,4875	1,07 [0,73; 1,56] p=0,7217
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [NA; NA]	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,46; 1,83] p=0,8056	0,94 [0,55; 1,59] p=0,8050	-1,60% [-13,90%; 10,80%] p=0,8051	0,89 [0,49; 1,63] p=0,7093
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8740								

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
<50 Jahre	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,33; 3,08] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,65] p=1,0000	0,00% [-12,90%; 12,90%] p=1,0000	0,92 [0,32; 2,63] p=0,8784
50 bis <65 Jahre	50/205 (24,4%)	NA [NA; NA]	44/207 (21,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,75; 1,90] p=0,4490	1,15 [0,80; 1,64] p=0,4491	3,10% [-5,00%; 11,20%] p=0,4482	1,09 [0,73; 1,64] p=0,6651
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [NA; NA]	21/87 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,46; 1,83] p=0,8056	0,94 [0,55; 1,59] p=0,8050	-1,60% [-13,90%; 10,80%] p=0,8051	0,89 [0,49; 1,63] p=0,7093
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7358								
weiß	73/326 (22,4%)	NA [NA; NA]	66/318 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,76; 1,60] p=0,6137	1,08 [0,80; 1,45] p=0,6137	1,60% [-4,70%; 8,00%] p=0,6133	1,03 [0,74; 1,44] p=0,8443
andere	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,25; 3,62] p=0,9504	0,97 [0,34; 2,79] p=0,9500	-0,70% [-22,20%; 20,80%] p=0,9499	0,82 [0,25; 2,70] p=0,7487
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0186								
Stadium I	27/183 (14,8%)	NA [NA; NA]	31/176 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,46; 1,42] p=0,4624	0,84 [0,52; 1,34] p=0,4625	-2,90% [-10,50%; 4,80%] p=0,4621	0,79 [0,47; 1,32] p=0,3721
Stadium II	38/114 (33,3%)	NA [NA; NA]	23/121 (19,0%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,17; 3,88] p=0,0125	1,75 [1,12; 2,75] p=0,0145	14,30% [3,20%; 25,40%] p=0,0116	1,76 [1,05; 2,95] p=0,0329
Stadium III	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	18/49 (36,7%)	NA [12,22; NA]	0,55 [0,23; 1,28] p=0,1639	0,66 [0,36; 1,19] p=0,1671	-12,70% [-30,30%; 4,90%] p=0,1671	0,57 [0,28; 1,18] p=0,1289

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
							5,00% p=0,1602	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7000								
IgG	48/202 (23,8%)	NA [NA; NA]	34/181 (18,8%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,82; 2,21] p=0,2364	1,26 [0,86; 1,87] p=0,2385	5,00% [-3,20%; 13,20%] p=0,2327	1,17 [0,75; 1,81] p=0,4906
Nicht-IgG	15/76 (19,7%)	NA [NA; NA]	18/94 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,48; 2,23] p=0,9235	1,03 [0,56; 1,91] p=0,9232	0,60% [-11,40%; 12,60%] p=0,9233	0,99 [0,50; 1,96] p=0,9733
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6939								
Hochrisiko	21/74 (28,4%)	NA [NA; NA]	17/75 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,65; 2,83] p=0,4254	1,25 [0,72; 2,18] p=0,4257	5,70% [-8,30%; 19,70%] p=0,4231	1,28 [0,68; 2,43] p=0,4478
Standardrisiko	55/262 (21,0%)	NA [NA; NA]	54/262 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,67; 1,56] p=0,9144	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9143	0,40% [-6,60%; 7,30%] p=0,9143	0,95 [0,65; 1,38] p=0,7888
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,26; NA]	1,39 [0,11; 17,67] p=0,8055	1,33 [0,14; 12,82] p=0,8032	3,30% [-22,00%; 28,70%] p=0,7965	1,27 [0,12; 14,04] p=0,8442
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7482								
ECOG-PS 0	37/218 (17,0%)	NA [NA; NA]	37/224 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,63; 1,70] p=0,8983	1,03 [0,68; 1,56] p=0,8982	0,50% [-6,50%; 7,40%] p=0,8982	0,95 [0,60; 1,50] p=0,8268
ECOG-PS ≥1	41/133 (30,8%)	NA [NA; NA]	35/123 (28,5%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,66; 1,92] p=0,6787	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6785	2,40% [-8,80%;]	1,07 [0,68; 1,68] p=0,7751

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
							13,60%] p=0,6778	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6111								
≤65 kg	23/82 (28,0%)	NA [NA; NA]	23/113 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,79; 2,96] p=0,2127	1,38 [0,83; 2,28] p=0,2116	7,70% [-4,50%; 19,90%] p=0,2176	1,30 [0,73; 2,33] p=0,3669
>65 bis 85 kg	41/174 (23,6%)	NA [NA; NA]	35/145 (24,1%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,58; 1,63] p=0,9047	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9045	-0,60% [-10,00%; 8,80%] p=0,9046	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8365
>85 kg	14/95 (14,7%)	NA [NA; NA]	14/89 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,41; 2,07] p=0,8517	0,94 [0,47; 1,85] p=0,8513	-1,00% [-11,40%; 9,40%] p=0,8514	0,85 [0,41; 1,79] p=0,6719
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5373								
<60 ml/min	14/31 (45,2%)	NA [1,41; NA]	11/27 (40,7%)	35,91 [11,01; NA]	1,20 [0,42; 3,40] p=0,7367	1,11 [0,61; 2,02] p=0,7356	4,40% [-21,10%; 29,90%] p=0,7341	1,15 [0,52; 2,53] p=0,7373
60 bis <90 ml/min	37/146 (25,3%)	NA [NA; NA]	28/139 (20,1%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,77; 2,35] p=0,2966	1,26 [0,82; 1,94] p=0,2982	5,20% [-4,50%; 14,90%] p=0,2939	1,18 [0,72; 1,93] p=0,5145
≥90 ml/min	27/174 (15,5%)	NA [NA; NA]	33/181 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,47; 1,44] p=0,4957	0,85 [0,54; 1,35] p=0,4959	-2,70% [-10,50%; 5,10%] p=0,4942	0,80 [0,48; 1,34] p=0,3989
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5255								
normal	69/309 (22,3%)	NA [NA; NA]	65/300 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8435	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8434	0,70% [-5,90%;	0,98 [0,70; 1,37] p=0,8990

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
							7,20% p=0,8433	
beeinträchtigt	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,52; 4,63] p=0,4255	1,44 [0,59; 3,52] p=0,4260	6,50% [-9,50%; 22,60%] p=0,4248	1,39 [0,52; 3,73] p=0,5173
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2023								
Europa	74/317 (23,3%)	NA [NA; NA]	64/309 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4275	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4277	2,60% [-3,90%; 9,10%] p=0,4266	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6243
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,14; 1,84] p=0,2945	0,56 [0,18; 1,69] p=0,3031	-9,30% [-26,20%; 7,60%] p=0,2811	0,43 [0,13; 1,43] p=0,1676
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	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	22/347 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8424	0,94 [0,53; 1,67] p=0,8429	-0,40% [-3,90%; 3,20%] p=0,8427	0,89 [0,49; 1,62] p=0,7096
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3790								
männlich	9/209 (4,3%)	NA [NA; NA]	12/202 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,29; 1,73] p=0,4524	0,72 [0,31; 1,68] p=0,4541	-1,60% [-5,90%; 2,60%] p=0,4527	0,70 [0,29; 1,66] p=0,4173
weiblich	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	10/145 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,52; 2,98] p=0,6214	1,23 [0,55; 2,75] p=0,6215	1,60% [-4,60%; 7,70%] p=0,6209	1,17 [0,51; 2,71] p=0,7114
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7580								

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 Jahre	15/258 (5,8%)	NA [NA; NA]	15/260 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,48; 2,11] p=0,9826	1,01 [0,50; 2,02] p=0,9826	0,00% [-4,00%; 4,10%] p=0,9826	0,96 [0,47; 1,96] p=0,9084
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,25; 2,44] p=0,6805	0,80 [0,28; 2,29] p=0,6803	-1,60% [-9,20%; 6,00%] p=0,6805	0,78 [0,26; 2,33] p=0,6575
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9991								
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	12/205 (5,9%)	NA [NA; NA]	15/207 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,36; 1,75] p=0,5684	0,81 [0,39; 1,68] p=0,5688	-1,40% [-6,20%; 3,40%] p=0,5675	0,77 [0,36; 1,64] p=0,4913
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,25; 2,44] p=0,6805	0,80 [0,28; 2,29] p=0,6803	-1,60% [-9,20%; 6,00%] p=0,6805	0,78 [0,26; 2,33] p=0,6575
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4480								
weiß	19/326 (5,8%)	NA [NA; NA]	21/318 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,46; 1,66] p=0,6837	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6837	-0,80% [-4,50%; 3,00%] p=0,6837	0,85 [0,46; 1,57] p=0,5978
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,21; 28,58] p=0,4707	2,32 [0,22; 24,09] p=0,4809	4,60% [-8,00%; 17,10%] p=0,4767	2,21 [0,20; 24,43] p=0,5164
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2246								

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 I	6/183 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/176 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,95 [0,59; 14,81] p=0,1698	2,88 [0,59; 14,10] p=0,1906	2,10% [-0,90%; 5,20%] p=0,1641	2,77 [0,56; 13,76] p=0,2114
Stadium II	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	12/121 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,36; 2,11] p=0,7637	0,89 [0,40; 1,97] p=0,7634	-1,10% [-8,60%; 6,30%] p=0,7628	0,84 [0,36; 1,94] p=0,6756
Stadium III	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,16; 1,72] p=0,2831	0,57 [0,20; 1,62] p=0,2890	-7,10% [-20,00%; 5,90%] p=0,2836	0,53 [0,17; 1,63] p=0,2714
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3186								
IgG	11/202 (5,4%)	NA [NA; NA]	11/181 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,38; 2,10] p=0,7910	0,90 [0,40; 2,02] p=0,7909	-0,60% [-5,30%; 4,00%] p=0,7913	0,84 [0,36; 1,93] p=0,6758
Nicht-IgG	6/76 (7,9%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,52; 7,10] p=0,3174	1,85 [0,54; 6,34] p=0,3241	3,60% [-3,70%; 10,90%] p=0,3290	1,86 [0,53; 6,61] p=0,3345
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4673								
Hochrisiko	8/74 (10,8%)	NA [NA; NA]	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,53; 5,45] p=0,3717	1,62 [0,56; 4,73] p=0,3760	4,10% [-4,90%; 13,20%] p=0,3695	1,63 [0,53; 4,98] p=0,3933
Standardrisiko	13/262 (5,0%)	NA [NA; NA]	17/262 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,36; 1,58] p=0,4524	0,77 [0,38; 1,54] p=0,4536	-1,50% [-5,50%; 2,40%] p=0,4517	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3682
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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

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) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0630								
ECOG-PS 0	12/218 (5,5%)	NA [NA; NA]	7/224 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,70; 4,68] p=0,2180	1,76 [0,71; 4,39] p=0,2244	2,40% [-1,40%; 6,20%] p=0,2184	1,68 [0,66; 4,27] p=0,2751
ECOG-PS ≥1	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	15/123 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,22; 1,24] p=0,1373	0,56 [0,25; 1,22] p=0,1435	-5,40% [-12,60%; 1,80%] p=0,1388	0,53 [0,23; 1,21] p=0,1310
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5835								
≤65 kg	8/82 (9,8%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,51; 3,95] p=0,5025	1,38 [0,54; 3,52] p=0,5027	2,70% [-5,30%; 10,70%] p=0,5107	1,32 [0,50; 3,54] p=0,5748
>65 bis 85 kg	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,36; 2,33] p=0,8630	0,93 [0,39; 2,22] p=0,8628	-0,50% [-5,70%; 4,80%] p=0,8633	0,90 [0,37; 2,23] p=0,8270
>85 kg	3/95 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,13; 2,36] p=0,4148	0,56 [0,14; 2,28] p=0,4206	-2,50% [-8,40%; 3,50%] p=0,4167	0,53 [0,13; 2,23] p=0,3870
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6435								
<60 ml/min	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,22; 3,31] p=0,8117	0,87 [0,28; 2,69] p=0,8101	-2,40% [-21,90%; 17,20%] p=0,8107	0,83 [0,24; 2,86] p=0,7634
60 bis <90 ml/min	13/146 (8,9%)	NA [NA; NA]	11/139 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,49; 2,63] p=0,7638	1,13 [0,52; 2,43] p=0,7636	1,00% [-5,50%; 7,40%] p=0,7631	1,08 [0,48; 2,41] p=0,8521

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
≥90 ml/min	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/181 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,13; 2,08] p=0,3412	0,52 [0,13; 2,05] p=0,3497	-1,60% [-4,80%; 1,70%] p=0,3369	0,49 [0,12; 1,97] p=0,3149
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1219								
normal	17/309 (5,5%)	NA [NA; NA]	21/300 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,40; 1,50] p=0,4451	0,79 [0,42; 1,46] p=0,4459	-1,50% [-5,30%; 2,30%] p=0,4452	0,75 [0,39; 1,42] p=0,3700
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,84 [0,52; 45,17] p=0,1325	4,48 [0,52; 38,48] p=0,1721	7,40% [-2,40%; 17,20%] p=0,1387	4,60 [0,51; 41,17] p=0,1722
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2960								
Europa	19/317 (6,0%)	NA [NA; NA]	17/309 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,56; 2,15] p=0,7916	1,09 [0,58; 2,06] p=0,7916	0,50% [-3,20%; 4,10%] p=0,7914	1,06 [0,55; 2,04] p=0,8572
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,07; 2,28] p=0,3016	0,45 [0,09; 2,16] p=0,3159	-7,30% [-20,60%; 6,10%] p=0,2852	0,37 [0,07; 1,90] p=0,2322

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation ThrombozytopenieTabelle 4-25 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	170/351 (48,4%)	44,12 [20,37; NA]	119/347 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,32; 2,42] p=0,0001	1,41 [1,18; 1,70] p=0,0002	14,20% [6,90%; 21,40%] p=0,0001	1,52 [1,20; 1,93] p=0,0004
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8617								
männlich	103/209 (49,3%)	36,17 [15,15; NA]	70/202 (34,7%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,23; 2,73] p=0,0027	1,42 [1,13; 1,80] p=0,0032	14,60% [5,20%; 24,10%] p=0,0024	1,55 [1,15; 2,10] p=0,0045
weiblich	67/142 (47,2%)	NA [14,52; NA]	49/145 (33,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,09; 2,82] p=0,0210	1,40 [1,05; 1,86] p=0,0225	13,40% [2,10%; 24,60%] p=0,0197	1,49 [1,03; 2,16] p=0,0334
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3059								
<65 Jahre	118/258 (45,7%)	NA [25,46; NA]	87/260 (33,5%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,18; 2,39] p=0,0043	1,37 [1,10; 1,70] p=0,0047	12,30% [3,90%; 20,60%] p=0,0040	1,42 [1,08; 1,87] p=0,0131
≥65 Jahre	52/93 (55,9%)	10,64 [1,64; NA]	32/87 (36,8%)	NA [26,94; NA]	2,18 [1,20; 3,96] p=0,0103	1,52 [1,09; 2,11] p=0,0127	19,10% [4,80%; 33,40%] p=0,0087	1,87 [1,20; 2,90] p=0,0056
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4260								

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
<50 Jahre	19/53 (35,8%)	NA [33,87; NA]	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,89; 5,09] p=0,0860	1,73 [0,91; 3,27] p=0,0929	15,10% [-1,80%; 32,00%] p=0,0802	1,86 [0,88; 3,91] p=0,1023
50 bis <65 Jahre	99/205 (48,3%)	NA [20,37; NA]	76/207 (36,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [1,09; 2,39] p=0,0176	1,31 [1,05; 1,65] p=0,0185	11,60% [2,10%; 21,10%] p=0,0167	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0476
≥65 Jahre	52/93 (55,9%)	10,64 [1,64; NA]	32/87 (36,8%)	NA [26,94; NA]	2,18 [1,20; 3,96] p=0,0103	1,52 [1,09; 2,11] p=0,0127	19,10% [4,80%; 33,40%] p=0,0087	1,87 [1,20; 2,90] p=0,0056
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7178								
weiß	158/326 (48,5%)	44,12 [20,37; NA]	107/318 (33,6%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,35; 2,55] p=0,0001	1,44 [1,19; 1,74] p=0,0002	14,80% [7,30%; 22,30%] p=0,0001	1,55 [1,22; 1,99] p=0,0004
andere	12/25 (48,0%)	NA [1,45; NA]	12/29 (41,4%)	43,10 [17,35; NA]	1,31 [0,45; 3,84] p=0,6286	1,16 [0,64; 2,10] p=0,6250	6,60% [-19,90%; 33,20%] p=0,6250	1,32 [0,59; 2,95] p=0,4934
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0253								
Stadium I	74/183 (40,4%)	NA [NA; NA]	64/176 (36,4%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4283	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4286	4,10% [-6,00%; 14,10%] p=0,4271	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4838
Stadium II	65/114 (57,0%)	20,37 [9,07; 44,12]	35/121 (28,9%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,90; 5,59] p<0,0001	1,97 [1,43; 2,72] p<0,0001	28,10% [15,90%; 40,30%] p<0,0001	2,28 [1,51; 3,43] p<0,0001
Stadium III	31/54 (57,4%)	8,54 [0,72; NA]	20/49 (40,8%)	NA [12,52; NA]	1,95 [0,89; 4,28] p=0,0942	1,41 [0,94; 2,12] p=0,1013	16,60% [-2,50%;]	1,64 [0,93; 2,87] p=0,0866

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
							35,70%] p=0,0880	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5718								
IgG	96/202 (47,5%)	NA [20,37; NA]	61/181 (33,7%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,18; 2,69] p=0,0061	1,41 [1,10; 1,81] p=0,0072	13,80% [4,10%; 23,60%] p=0,0054	1,45 [1,05; 2,00] p=0,0232
Nicht-IgG	35/76 (46,1%)	NA [7,88; NA]	29/94 (30,9%)	NA [NA; NA]	1,91 [1,02; 3,59] p=0,0426	1,49 [1,01; 2,20] p=0,0432	15,20% [0,60%; 29,80%] p=0,0411	1,71 [1,04; 2,79] p=0,0334
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3408								
Hochrisiko	41/74 (55,4%)	10,64 [2,79; NA]	26/75 (34,7%)	NA [34,86; NA]	2,34 [1,21; 4,53] p=0,0112	1,60 [1,10; 2,32] p=0,0135	20,70% [5,10%; 36,40%] p=0,0093	1,95 [1,19; 3,19] p=0,0079
Standardrisiko	125/262 (47,7%)	NA [19,35; NA]	90/262 (34,4%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,23; 2,48] p=0,0019	1,39 [1,13; 1,71] p=0,0022	13,40% [5,00%; 21,70%] p=0,0017	1,48 [1,13; 1,93] p=0,0050
Unbestimmt	4/15 (26,7%)	NA [8,54; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,49; NA]	0,85 [0,14; 4,99] p=0,8586	0,89 [0,25; 3,15] p=0,8552	-3,30% [-39,50%; 32,80%] p=0,8566	0,71 [0,16; 3,19] p=0,6515
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5490								
ECOG-PS 0	96/218 (44,0%)	NA [25,30; NA]	71/224 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,15; 2,50] p=0,0075	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0082	12,30% [3,40%; 21,30%] p=0,0070	1,45 [1,07; 1,97] p=0,0178
ECOG-PS ≥1	74/133 (55,6%)	17,35 [9,07; NA]	48/123 (39,0%)	NA [34,86; NA]	1,96 [1,19; 3,23] p=0,0080	1,43 [1,09; 1,86] p=0,0095	16,60% [4,50%;	1,65 [1,15; 2,37] p=0,0071

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
							28,70%] p=0,0070	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4735								
≤65 kg	39/82 (47,6%)	NA [10,38; NA]	45/113 (39,8%)	NA [21,45; NA]	1,37 [0,77; 2,43] p=0,2826	1,19 [0,87; 1,65] p=0,2782	7,70% [-6,30%; 21,80%] p=0,2815	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3268
>65 bis 85 kg	90/174 (51,7%)	25,30 [10,12; NA]	49/145 (33,8%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,33; 3,31] p=0,0013	1,53 [1,17; 2,00] p=0,0019	17,90% [7,20%; 28,60%] p=0,0010	1,74 [1,23; 2,47] p=0,0018
>85 kg	41/95 (43,2%)	NA [19,35; NA]	25/89 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,05; 3,60] p=0,0337	1,54 [1,02; 2,30] p=0,0375	15,10% [1,40%; 28,70%] p=0,0305	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0603
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6926								
<60 ml/min	22/31 (71,0%)	8,54 [1,41; 25,30]	12/27 (44,4%)	21,45 [9,72; NA]	3,06 [1,03; 9,04] p=0,0426	1,60 [0,99; 2,58] p=0,0550	26,50% [1,90%; 51,20%] p=0,0348	1,72 [0,85; 3,48] p=0,1327
60 bis <90 ml/min	79/146 (54,1%)	16,72 [9,07; NA]	52/139 (37,4%)	NA [37,16; NA]	1,97 [1,23; 3,17] p=0,0048	1,45 [1,11; 1,88] p=0,0057	16,70% [5,30%; 28,10%] p=0,0041	1,63 [1,15; 2,31] p=0,0064
≥90 ml/min	69/174 (39,7%)	NA [NA; NA]	55/181 (30,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,97; 2,33] p=0,0675	1,30 [0,98; 1,74] p=0,0688	9,30% [-0,60%; 19,20%] p=0,0661	1,36 [0,95; 1,94] p=0,0892
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6144								
normal	149/309 (48,2%)	NA [19,35; NA]	104/300 (34,7%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,27; 2,43] p=0,0007	1,39 [1,15; 1,69] p=0,0008	13,60% [5,80%;	1,50 [1,17; 1,92] p=0,0016

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
							21,30% p=0,0006	
beeinträchtigt	21/42 (50,0%)	25,46 [4,21; NA]	15/47 (31,9%)	NA [31,97; NA]	2,13 [0,90; 5,05] p=0,0844	1,57 [0,94; 2,62] p=0,0879	18,10% [-2,10%; 38,20%] p=0,0786	1,75 [0,90; 3,40] p=0,0984
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0686								
Europa	157/317 (49,5%)	33,87 [17,74; NA]	102/309 (33,0%)	NA [NA; NA]	1,99 [1,44; 2,75] p<0,0001	1,50 [1,24; 1,82] p<0,0001	16,50% [8,90%; 24,10%] p<0,0001	1,65 [1,28; 2,11] p<0,0001
Australien	13/34 (38,2%)	NA [9,92; NA]	17/38 (44,7%)	34,86 [9,13; NA]	0,77 [0,30; 1,96] p=0,5791	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5788	-6,50% [-29,20%; 16,20%] p=0,5751	0,83 [0,40; 1,70] p=0,6046
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	102/351 (29,1%)	NA [NA; NA]	60/347 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,37; 2,82] p=0,0002	1,68 [1,27; 2,23] p=0,0003	11,80% [5,60%; 17,90%] p=0,0002	1,76 [1,28; 2,42] p=0,0005
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6777								
männlich	65/209 (31,1%)	NA [NA; NA]	36/202 (17,8%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,31; 3,31] p=0,0018	1,75 [1,22; 2,50] p=0,0023	13,30% [5,10%; 21,50%] p=0,0015	1,83 [1,22; 2,76] p=0,0035
weiblich	37/142 (26,1%)	NA [NA; NA]	24/145 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,00; 3,16] p=0,0495	1,57 [0,99; 2,49] p=0,0525	9,50% [0,10%; 18,90%] p=0,0479	1,59 [0,95; 2,67] p=0,0750
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1962								

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 Jahre	61/258 (23,6%)	NA [NA; NA]	40/260 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,70 [1,09; 2,65] p=0,0178	1,54 [1,07; 2,20] p=0,0192	8,30% [1,50%; 15,00%] p=0,0171	1,51 [1,01; 2,25] p=0,0441
≥65 Jahre	41/93 (44,1%)	NA [9,46; NA]	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	2,64 [1,39; 5,04] p=0,0029	1,92 [1,23; 3,00] p=0,0043	21,10% [7,70%; 34,50%] p=0,0021	2,32 [1,36; 3,96] p=0,0021
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4314								
<50 Jahre	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,41; 5,89] p=0,5083	1,50 [0,45; 5,01] p=0,5101	3,80% [-7,30%; 14,90%] p=0,5054	1,52 [0,43; 5,38] p=0,5176
50 bis <65 Jahre	55/205 (26,8%)	NA [NA; NA]	36/207 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,08; 2,80] p=0,0211	1,54 [1,06; 2,24] p=0,0228	9,40% [1,50%; 17,40%] p=0,0202	1,50 [0,99; 2,29] p=0,0574
≥65 Jahre	41/93 (44,1%)	NA [9,46; NA]	20/87 (23,0%)	NA [NA; NA]	2,64 [1,39; 5,04] p=0,0029	1,92 [1,23; 3,00] p=0,0043	21,10% [7,70%; 34,50%] p=0,0021	2,32 [1,36; 3,96] p=0,0021
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3474								
weiß	94/326 (28,8%)	NA [NA; NA]	57/318 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,28; 2,69] p=0,0011	1,61 [1,20; 2,15] p=0,0013	10,90% [4,40%; 17,40%] p=0,0010	1,67 [1,20; 2,32] p=0,0023
andere	8/25 (32,0%)	NA [15,67; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	4,08 [0,95; 17,58] p=0,0510	3,09 [0,92; 10,42] p=0,0683	21,70% [0,30%; 43,00%] p=0,0471	3,11 [0,82; 11,72] p=0,0941
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1414								

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 I	40/183 (21,9%)	NA [NA; NA]	28/176 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,87; 2,52] p=0,1510	1,37 [0,89; 2,13] p=0,1536	5,90% [-2,10%; 14,00%] p=0,1483	1,38 [0,85; 2,24] p=0,1880
Stadium II	42/114 (36,8%)	NA [NA; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	3,34 [1,78; 6,26] p=0,0001	2,48 [1,52; 4,04] p=0,0003	22,00% [11,10%; 32,90%] p<0,0001	2,68 [1,54; 4,66] p=0,0005
Stadium III	20/54 (37,0%)	NA [10,05; NA]	14/49 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,64; 3,37] p=0,3639	1,30 [0,74; 2,28] p=0,3663	8,50% [-9,60%; 26,50%] p=0,3580	1,34 [0,68; 2,65] p=0,4007
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8737								
IgG	56/202 (27,7%)	NA [NA; NA]	29/181 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,22; 3,32] p=0,0060	1,73 [1,16; 2,58] p=0,0074	11,70% [3,50%; 19,90%] p=0,0050	1,76 [1,12; 2,75] p=0,0139
Nicht-IgG	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,95; 4,38] p=0,0649	1,77 [0,96; 3,26] p=0,0685	11,40% [-0,80%; 23,70%] p=0,0674	1,88 [0,95; 3,73] p=0,0695
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4639								
Hochrisiko	30/74 (40,5%)	NA [10,64; NA]	15/75 (20,0%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,31; 5,67] p=0,0065	2,03 [1,19; 3,44] p=0,0090	20,50% [6,20%; 34,90%] p=0,0051	2,39 [1,29; 4,45] p=0,0059
Standardrisiko	70/262 (26,7%)	NA [NA; NA]	45/262 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,15; 2,68] p=0,0084	1,56 [1,11; 2,17] p=0,0093	9,50% [2,50%; 16,60%] p=0,0079	1,56 [1,07; 2,27] p=0,0202
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%;	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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=0,1287	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2068								
ECOG-PS 0	59/218 (27,1%)	NA [NA; NA]	30/224 (13,4%)	NA [NA; NA]	2,40 [1,48; 3,90] p=0,0003	2,02 [1,36; 3,01] p=0,0005	13,70% [6,30%; 21,10%] p=0,0003	2,10 [1,35; 3,26] p=0,0009
ECOG-PS ≥1	43/133 (32,3%)	NA [NA; NA]	30/123 (24,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,85; 2,56] p=0,1606	1,33 [0,89; 1,97] p=0,1636	7,90% [-3,00%; 18,90%] p=0,1567	1,37 [0,86; 2,18] p=0,1884
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0962								
≤65 kg	18/82 (22,0%)	NA [NA; NA]	23/113 (20,4%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,55; 2,21] p=0,7875	1,08 [0,62; 1,86] p=0,7868	1,60% [-10,00%; 13,20%] p=0,7879	1,05 [0,57; 1,95] p=0,8773
>65 bis 85 kg	54/174 (31,0%)	NA [NA; NA]	27/145 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,16; 3,33] p=0,0113	1,67 [1,11; 2,50] p=0,0137	12,40% [3,10%; 21,80%] p=0,0093	1,77 [1,11; 2,80] p=0,0158
>85 kg	30/95 (31,6%)	NA [NA; NA]	10/89 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,65 [1,66; 8,01] p=0,0009	2,81 [1,46; 5,41] p=0,0020	20,30% [8,90%; 31,80%] p=0,0005	2,96 [1,45; 6,05] p=0,0030
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9992								
<60 ml/min	18/31 (58,1%)	11,40 [6,18; NA]	10/27 (37,0%)	NA [10,19; NA]	2,35 [0,82; 6,78] p=0,1130	1,57 [0,88; 2,79] p=0,1258	21,00% [-4,10%; 46,20%] p=0,1015	1,70 [0,78; 3,67] p=0,1814
60 bis <90 ml/min	43/146 (29,5%)	NA [NA; NA]	25/139 (18,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,09; 3,33] p=0,0234	1,64 [1,06; 2,53] p=0,0262	11,50% [1,70%;	1,72 [1,05; 2,81] p=0,0319

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
							21,20%] p=0,0214	
≥90 ml/min	41/174 (23,6%)	NA [NA; NA]	25/181 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,11; 3,33] p=0,0184	1,71 [1,09; 2,68] p=0,0205	9,80% [1,70%; 17,80%] p=0,0178	1,73 [1,05; 2,84] p=0,0316
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2912								
normal	90/309 (29,1%)	NA [NA; NA]	55/300 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,25; 2,68] p=0,0018	1,59 [1,18; 2,13] p=0,0021	10,80% [4,10%; 17,50%] p=0,0016	1,63 [1,17; 2,28] p=0,0042
beeinträchtigt	12/42 (28,6%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	3,36 [1,07; 10,54] p=0,0326	2,69 [1,03; 6,99] p=0,0430	17,90% [1,70%; 34,20%] p=0,0306	2,90 [1,02; 8,24] p=0,0454
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3368								
Europa	90/317 (28,4%)	NA [NA; NA]	49/309 (15,9%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,42; 3,11] p=0,0002	1,79 [1,31; 2,44] p=0,0002	12,50% [6,10%; 19,00%] p=0,0001	1,86 [1,32; 2,64] p=0,0004
Australien	12/34 (35,3%)	NA [11,07; NA]	11/38 (28,9%)	NA [34,86; NA]	1,34 [0,50; 3,61] p=0,5669	1,22 [0,62; 2,39] p=0,5647	6,30% [-15,20%; 27,90%] p=0,5644	1,17 [0,52; 2,66] p=0,7009
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,14] p=0,8212	1,12 [0,41; 3,04] p=0,8209	0,20% [-1,90%; 2,40%] p=0,8212	0,96 [0,35; 2,67] p=0,9441

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 von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2022								
männlich	7/209 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/202 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,49; 5,95] p=0,3905	1,69 [0,50; 5,69] p=0,3958	1,40% [-1,70%; 4,50%] p=0,3875	1,52 [0,45; 5,21] p=0,5024
weiblich	1/142 (0,7%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,27] p=0,3250	0,34 [0,04; 3,23] p=0,3481	-1,40% [-4,10%; 1,30%] p=0,3208	0,27 [0,03; 2,55] p=0,2503
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9925								
weiß	6/326 (1,8%)	NA [NA; NA]	7/318 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,28; 2,51] p=0,7450	0,84 [0,28; 2,46] p=0,7452	-0,40% [-2,50%; 1,80%] p=0,7451	0,73 [0,24; 2,17] p=0,5712
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1807								
ECOG-PS 0	4/218 (1,8%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,19; 2,44] p=0,5514	0,69 [0,20; 2,39] p=0,5535	-0,80% [-3,60%; 1,90%] p=0,5498	0,58 [0,16; 2,06] p=0,3991
ECOG-PS ≥1	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,78 [0,42; 34,32] p=0,2058	3,70 [0,42; 32,64] p=0,2390	2,20% [-1,10%; 5,50%] p=0,1935	3,25 [0,36; 29,15] p=0,2917

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 von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9900								
normal	6/309 (1,9%)	NA [NA; NA]	7/300 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,28; 2,50] p=0,7384	0,83 [0,28; 2,45] p=0,7386	-0,40% [-2,70%; 1,90%] p=0,7385	0,73 [0,24; 2,16] p=0,5646
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-1,70%; 11,20%] p=0,1473	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9355								
Europa	6/317 (1,9%)	NA [NA; NA]	5/309 (1,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,35; 3,88] p=0,7939	1,17 [0,36; 3,79] p=0,7940	0,30% [-1,80%; 2,30%] p=0,7935	1,02 [0,31; 3,34] p=0,9744
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,15; 8,46] p=0,9095	1,12 [0,17; 7,51] p=0,9089	0,60% [-10,00%; 11,20%] p=0,9091	0,95 [0,13; 6,77] p=0,9576

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Lymphopenie

Tabelle 4-26 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,01; 5,02] p=0,0424	2,18 [1,01; 4,72] p=0,0478	3,10% [0,10%; 6,00%] p=0,0407	2,05 [0,93; 4,51] p=0,0738
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5313								
männlich	11/209 (5,3%)	NA [NA; NA]	6/202 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,66; 5,00] p=0,2438	1,77 [0,67; 4,70] p=0,2505	2,30% [-1,50%; 6,10%] p=0,2403	1,72 [0,64; 4,66] p=0,2847
weiblich	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,20 [0,85; 12,09] p=0,0713	3,06 [0,85; 11,08] p=0,0880	4,30% [-0,40%; 8,90%] p=0,0707	2,77 [0,75; 10,23] p=0,1274
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4096								
<65 Jahre	16/258 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/260 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,08; 7,27] p=0,0282	2,69 [1,07; 6,76] p=0,0357	3,90% [0,40%; 7,40%] p=0,0275	2,50 [0,98; 6,39] p=0,0560
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,27; 5,79] p=0,7681	1,25 [0,29; 5,42] p=0,7680	0,90% [-4,80%; 6,50%] p=0,7666	1,23 [0,28; 5,48] p=0,7886
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7073								

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
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,31; 31,00] p=0,3103	3,00 [0,32; 27,93] p=0,3344	3,80% [-3,40%; 11,00%] p=0,3056	2,98 [0,31; 28,69] p=0,3437
50 bis <65 Jahre	13/205 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/207 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,96; 7,82] p=0,0515	2,63 [0,95; 7,23] p=0,0619	3,90% [0,00%; 7,90%] p=0,0507	2,40 [0,85; 6,73] p=0,0974
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,27; 5,79] p=0,7681	1,25 [0,29; 5,42] p=0,7680	0,90% [-4,80%; 6,50%] p=0,7666	1,23 [0,28; 5,48] p=0,7886
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9888								
weiß	20/326 (6,1%)	NA [NA; NA]	7/318 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,21; 6,97] p=0,0128	2,79 [1,20; 6,50] p=0,0177	3,90% [0,90%; 7,00%] p=0,0118	2,66 [1,12; 6,29] p=0,0261
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7451								
Stadium I	9/183 (4,9%)	NA [NA; NA]	5/176 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,58; 5,39] p=0,3102	1,73 [0,59; 5,06] p=0,3163	2,10% [-1,90%; 6,10%] p=0,3064	1,67 [0,56; 4,99] p=0,3571
Stadium II	6/114 (5,3%)	NA [NA; NA]	3/121 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,53; 8,95] p=0,2674	2,12 [0,54; 8,29] p=0,2787	2,80% [-2,20%; 7,70%] p=0,2701	1,94 [0,48; 7,78] p=0,3487
Stadium III	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,90 [0,55; 43,49] p=0,1201	4,54 [0,55; 37,49] p=0,1605	7,20% [-1,50%; 15,90%] p=0,1033	4,17 [0,49; 35,80] p=0,1927

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
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9229								
IgG	13/202 (6,4%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,42 [0,85; 6,93] p=0,0903	2,33 [0,85; 6,41] p=0,1013	3,70% [-0,50%; 7,80%] p=0,0821	2,07 [0,74; 5,82] p=0,1676
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,46; 14,35] p=0,2721	2,47 [0,47; 13,14] p=0,2879	3,10% [-2,70%; 8,90%] p=0,2899	2,42 [0,44; 13,22] p=0,3073
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8096								
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,23 [0,46; 38,76] p=0,1690	4,05 [0,46; 35,42] p=0,2056	4,10% [-1,70%; 9,80%] p=0,1665	4,07 [0,46; 36,46] p=0,2091
Standardrisiko	16/262 (6,1%)	NA [NA; NA]	8/262 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,87; 4,91] p=0,0949	2,00 [0,87; 4,59] p=0,1022	3,10% [-0,50%; 6,60%] p=0,0937	1,88 [0,80; 4,39] p=0,1464
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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 - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3392								
ECOG-PS 0	7/218 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/224 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,45; 4,65] p=0,5271	1,44 [0,46; 4,46] p=0,5291	1,00% [-2,10%; 4,00%] p=0,5275	1,36 [0,43; 4,30] p=0,5965
ECOG-PS ≥1	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,22 [1,02; 10,17] p=0,0366	3,01 [1,01; 8,97] p=0,0485	6,50% [0,60%; 12,50%] p=0,0314	2,92 [0,95; 8,95] p=0,0614
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2221								

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 kg	8/82 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA]	6,00 [1,24; 29,05] p=0,0128	5,51 [1,20; 25,28] p=0,0281	8,00% [1,10%; 14,90%] p=0,0226	5,11 [1,08; 24,10] p=0,0391
>65 bis 85 kg	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,30; 3,35] p=1,0000	1,00 [0,31; 3,21] p=1,0000	0,00% [-4,00%; 4,00%] p=1,0000	0,93 [0,28; 3,06] p=0,9061
>85 kg	6/95 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,58; 14,93] p=0,1774	2,81 [0,58; 13,56] p=0,1982	4,10% [-1,70%; 9,80%] p=0,1677	2,78 [0,56; 13,79] p=0,2100
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9920								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/27 (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
60 bis <90 ml/min	9/146 (6,2%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,67; 7,37] p=0,1845	2,14 [0,68; 6,80] p=0,1960	3,30% [-1,50%; 8,10%] p=0,1787	2,01 [0,62; 6,53] p=0,2459
≥90 ml/min	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,63; 5,85] p=0,2442	1,87 [0,64; 5,48] p=0,2520	2,40% [-1,70%; 6,50%] p=0,2453	1,81 [0,60; 5,39] p=0,2893
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9861								
normal	20/309 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/300 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,12 [1,73; 15,17] p=0,0011	4,85 [1,68; 14,04] p=0,0035	5,10% [2,10%; 8,20%] p=0,0009	4,67 [1,60; 13,68] p=0,0049
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,60% [-19,50%; -1,80%] p=0,0180	NA [NA; NA] p=0,9944

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
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9888								
Europa	19/317 (6,0%)	NA [NA; NA]	9/309 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,13 [0,95; 4,77] p=0,0625	2,06 [0,95; 4,48] p=0,0689	3,10% [-0,10%; 6,30%] p=0,0604	1,97 [0,89; 4,35] p=0,0944
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	NA [NA; NA] NA
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	14/351 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,58 [1,16; 11,01] p=0,0185	3,46 [1,15; 10,39] p=0,0273	2,80% [0,50%; 5,20%] p=0,0173	3,25 [1,07; 9,89] p=0,0377
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5083								
männlich	8/209 (3,8%)	NA [NA; NA]	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,69; 10,10] p=0,1417	2,58 [0,69; 9,58] p=0,1575	2,30% [-0,70%; 5,40%] p=0,1373	2,53 [0,67; 9,53] p=0,1705
weiblich	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	6,35 [0,76; 53,46] p=0,0526	6,13 [0,75; 50,25] p=0,0913	3,50% [0,00%; 7,10%] p=0,0524	5,36 [0,64; 44,57] p=0,1203
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2611								
<65 Jahre	11/258 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/260 (0,8%)	NA [NA; NA]	5,75 [1,26; 26,18] p=0,0111	5,54 [1,24; 24,76] p=0,0249	3,50% [0,80%; 6,20%] p=0,0107	5,14 [1,14; 23,21] p=0,0333
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,23; 8,69] p=0,7061	1,40 [0,24; 8,20] p=0,7068	0,90% [-3,80%; 5,70%] p=0,7037	1,37 [0,23; 8,22] p=0,7282

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) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4045								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 23,19] p=0,5599	2,00 [0,19; 21,40] p=0,5665	1,90% [-4,40%; 8,20%] p=0,5574	1,99 [0,18; 21,90] p=0,5753
50 bis <65 Jahre	9/205 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/207 (0,5%)	NA [NA; NA]	9,46 [1,19; 75,36] p=0,0101	9,09 [1,16; 71,08] p=0,0355	3,90% [0,90%; 6,90%] p=0,0097	8,27 [1,05; 65,34] p=0,0452
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,23; 8,69] p=0,7061	1,40 [0,24; 8,20] p=0,7068	0,90% [-3,80%; 5,70%] p=0,7037	1,37 [0,23; 8,22] p=0,7282
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9913								
weiß	14/326 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/318 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,71 [1,34; 16,56] p=0,0080	4,55 [1,32; 15,69] p=0,0164	3,40% [0,90%; 5,80%] p=0,0072	4,29 [1,23; 14,94] p=0,0221
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4804								
IgG	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	1/181 (0,6%)	NA [NA; NA]	8,39 [1,05; 66,92] p=0,0169	8,06 [1,03; 63,03] p=0,0466	3,90% [0,90%; 6,90%] p=0,0119	7,08 [0,90; 55,99] p=0,0634
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,22; 28,26] p=0,4415	2,47 [0,23; 26,76] p=0,4560	1,60% [-2,60%; 5,70%] p=0,4594	2,38 [0,22; 26,23] p=0,4795
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%;	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							4,00% p=0,3140	
Standardrisiko	13/262 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/262 (1,5%)	NA [NA; NA]	3,37 [1,08; 10,47] p=0,0266	3,25 [1,07; 9,84] p=0,0370	3,40% [0,40%; 6,50%] p=0,0258	3,04 [0,99; 9,34] p=0,0519
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1325								
ECOG-PS 0	4/218 (1,8%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,30; 6,22] p=0,6769	1,37 [0,31; 6,05] p=0,6778	0,50% [-1,80%; 2,80%] p=0,6771	1,34 [0,30; 6,01] p=0,6987
ECOG-PS ≥1	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	9,92 [1,25; 78,67] p=0,0083	9,25 [1,20; 71,19] p=0,0327	6,70% [2,00%; 11,50%] p=0,0057	8,73 [1,12; 68,25] p=0,0388
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9888								
normal	14/309 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/300 (0,7%)	NA [NA; NA]	7,07 [1,59; 31,39] p=0,0029	6,80 [1,56; 29,65] p=0,0108	3,90% [1,40%; 6,40%] p=0,0024	6,40 [1,45; 28,16] p=0,0141
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-10,00%; 1,50%] p=0,1484	NA [NA; NA] p=0,9965
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9914								
Europa	13/317 (4,1%)	NA [NA; NA]	4/309 (1,3%)	NA [NA; NA]	3,26 [1,05; 10,11] p=0,0309	3,17 [1,04; 9,61] p=0,0417	2,80% [0,30%; 5,30%] p=0,0291	3,03 [0,99; 9,29] p=0,0527
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen

Tabelle 4-27 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/351 (13,7%)	NA [NA; NA]	40/347 (11,5%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,90] p=0,3973	1,19 [0,80; 1,75] p=0,3966	2,10% [-2,80%; 7,10%] p=0,3956	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7580
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8678								
männlich	27/209 (12,9%)	NA [NA; NA]	23/202 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,64; 2,09] p=0,6351	1,14 [0,67; 1,91] p=0,6350	1,50% [-4,80%; 7,80%] p=0,6343	1,06 [0,60; 1,84] p=0,8483
weiblich	21/142 (14,8%)	NA [NA; NA]	17/145 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,66; 2,60] p=0,4446	1,26 [0,69; 2,29] p=0,4452	3,10% [-4,80%; 10,90%] p=0,4438	1,12 [0,59; 2,13] p=0,7255
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0258								
<65 Jahre	27/258 (10,5%)	NA [NA; NA]	31/260 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,50; 1,49] p=0,5991	0,88 [0,54; 1,43] p=0,5991	-1,50% [-6,90%; 4,00%] p=0,5986	0,77 [0,46; 1,30] p=0,3293
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [50,50; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,09; 5,88] p=0,0282	2,18 [1,06; 4,50] p=0,0346	12,20% [1,60%; 22,90%] p=0,0242	2,26 [1,03; 4,93] p=0,0412

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
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0273								
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,10; 1,20] p=0,0867	0,40 [0,13; 1,20] p=0,1011	-11,30% [-24,00%; 1,40%] p=0,0808	0,35 [0,11; 1,11] p=0,0735
50 bis <65 Jahre	23/205 (11,2%)	NA [NA; NA]	21/207 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,60; 2,09] p=0,7243	1,11 [0,63; 1,93] p=0,7242	1,10% [-4,90%; 7,00%] p=0,7240	0,98 [0,54; 1,77] p=0,9471
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [50,50; NA]	9/87 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,09; 5,88] p=0,0282	2,18 [1,06; 4,50] p=0,0346	12,20% [1,60%; 22,90%] p=0,0242	2,26 [1,03; 4,93] p=0,0412
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5421								
weiß	47/326 (14,4%)	NA [NA; NA]	38/318 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,79; 1,96] p=0,3554	1,21 [0,81; 1,80] p=0,3561	2,50% [-2,80%; 7,70%] p=0,3542	1,11 [0,72; 1,70] p=0,6444
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,60] p=0,6462	0,58 [0,06; 6,02] p=0,6482	-2,90% [-14,90%; 9,10%] p=0,6362	0,52 [0,05; 5,73] p=0,5925
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6064								
Stadium I	26/183 (14,2%)	NA [NA; NA]	18/176 (10,2%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,77; 2,76] p=0,2509	1,39 [0,79; 2,44] p=0,2535	4,00% [-2,80%; 10,70%] p=0,2481	1,35 [0,74; 2,46] p=0,3269
Stadium II	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,51; 2,26] p=0,8564	1,06 [0,56; 2,02] p=0,8561	0,80% [-8,00%; 9,60%] p=0,8562	0,92 [0,46; 1,84] p=0,8100

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 III	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,27; 2,99] p=0,8585	0,91 [0,31; 2,63] p=0,8579	-1,10% [-13,60%; 11,30%] p=0,8581	0,75 [0,24; 2,35] p=0,6271
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9847								
IgG	29/202 (14,4%)	NA [NA; NA]	20/181 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,73; 2,48] p=0,3341	1,30 [0,76; 2,21] p=0,3359	3,30% [-3,30%; 10,00%] p=0,3299	1,18 [0,67; 2,08] p=0,5768
Nicht-IgG	7/76 (9,2%)	NA [NA; NA]	7/94 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,42; 3,77] p=0,6784	1,24 [0,45; 3,37] p=0,6779	1,80% [-6,60%; 10,20%] p=0,6804	1,11 [0,39; 3,16] p=0,8489
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7011								
Hochrisiko	12/74 (16,2%)	NA [NA; NA]	13/75 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,39; 2,18] p=0,8557	0,94 [0,46; 1,91] p=0,8553	-1,10% [-13,10%; 10,90%] p=0,8552	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6827
Standardrisiko	35/262 (13,4%)	NA [NA; NA]	26/262 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,82; 2,40] p=0,2207	1,35 [0,83; 2,17] p=0,2226	3,40% [-2,00%; 8,90%] p=0,2196	1,24 [0,75; 2,06] p=0,4012
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [30,98; NA]	0,64 [0,04; 11,63] p=0,7681	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7646	-3,30% [-25,80%; 19,10%] p=0,7713	0,50 [0,03; 7,95] p=0,6204
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5429								
ECOG-PS 0	26/218 (11,9%)	NA [NA; NA]	25/224 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,60; 1,93] p=0,8013	1,07 [0,64; 1,79] p=0,8011	0,80% [-5,20%; 6,70%] p=0,8011	0,98 [0,56; 1,69] p=0,9344

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 \geq 1	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	15/123 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,70; 2,90] p=0,3241	1,36 [0,74; 2,49] p=0,3264	4,30% [-4,20%; 12,90%] p=0,3198	1,24 [0,64; 2,39] p=0,5255
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8211								
\leq 65 kg	13/82 (15,9%)	NA [NA; NA]	14/113 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,59; 3,01] p=0,4904	1,28 [0,64; 2,58] p=0,4895	3,50% [-6,50%; 13,40%] p=0,4958	1,05 [0,49; 2,25] p=0,8972
>65 bis 85 kg	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	15/145 (10,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,66; 2,64] p=0,4309	1,28 [0,69; 2,36] p=0,4324	2,90% [-4,20%; 9,90%] p=0,4253	1,25 [0,65; 2,39] p=0,5067
>85 kg	12/95 (12,6%)	NA [NA; NA]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,43; 2,46] p=0,9557	1,02 [0,47; 2,20] p=0,9555	0,30% [-9,30%; 9,80%] p=0,9555	0,91 [0,40; 2,06] p=0,8172
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9019								
<60 ml/min	6/31 (19,4%)	NA [50,50; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,34; 5,52] p=0,6508	1,31 [0,41; 4,15] p=0,6501	4,50% [-14,80%; 23,90%] p=0,6450	0,90 [0,25; 3,23] p=0,8749
60 bis <90 ml/min	24/146 (16,4%)	NA [NA; NA]	18/139 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,68; 2,56] p=0,4071	1,27 [0,72; 2,23] p=0,4082	3,50% [-4,70%; 11,70%] p=0,4045	1,18 [0,64; 2,17] p=0,5992
\geq 90 ml/min	18/174 (10,3%)	NA [NA; NA]	18/181 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,52; 2,08] p=0,9008	1,04 [0,56; 1,93] p=0,9007	0,40% [-5,90%; 6,70%] p=0,9007	0,98 [0,51; 1,89] p=0,9587
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9951								

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
normal	42/309 (13,6%)	NA [NA; NA]	34/300 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,76; 2,00] p=0,3995	1,20 [0,79; 1,83] p=0,4001	2,30% [-3,00%; 7,50%] p=0,3982	1,08 [0,69; 1,70] p=0,7343
beeinträchtigt	6/42 (14,3%)	NA [50,50; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,34; 3,85] p=0,8349	1,12 [0,39; 3,21] p=0,8341	1,50% [-12,70%; 15,80%] p=0,8344	1,16 [0,37; 3,60] p=0,7982
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6680								
Europa	40/317 (12,6%)	NA [NA; NA]	31/309 (10,0%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,79; 2,13] p=0,3081	1,26 [0,81; 1,96] p=0,3092	2,60% [-2,40%; 7,50%] p=0,3067	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5598
Australien	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	9/38 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,33; 2,95] p=0,9878	0,99 [0,43; 2,28] p=0,9877	-0,20% [-19,80%; 19,50%] p=0,9877	0,92 [0,35; 2,40] p=0,8685
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,11] p=0,5570	0,73 [0,26; 2,08] p=0,5591	-0,60% [-2,70%; 1,50%] p=0,5596	0,65 [0,23; 1,89] p=0,4309
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6978								
<65 Jahre	5/258 (1,9%)	NA [NA; NA]	6/260 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,25; 2,78] p=0,7706	0,84 [0,26; 2,72] p=0,7707	-0,40% [-2,90%; 2,10%] p=0,7703	0,73 [0,22; 2,41] p=0,6107
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,04; 5,19] p=0,5228	0,47 [0,04; 5,07] p=0,5319	-1,20% [-5,00%;]	0,44 [0,04; 4,82] p=0,4986

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
							2,60%] p=0,5261	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8763								
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,50%; 1,80%] p=0,3127	NA [NA; NA] p=0,9975
50 bis <65 Jahre	5/205 (2,4%)	NA [NA; NA]	5/207 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,29; 3,54] p=0,9876	1,01 [0,30; 3,44] p=0,9876	0,00% [-2,90%; 3,00%] p=0,9876	0,86 [0,25; 2,99] p=0,8176
≥65 Jahre	1/93 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,04; 5,19] p=0,5228	0,47 [0,04; 5,07] p=0,5319	-1,20% [-5,00%; 2,60%] p=0,5261	0,44 [0,04; 4,82] p=0,4986
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9998								
weiß	6/326 (1,8%)	NA [NA; NA]	8/318 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,12] p=0,5572	0,73 [0,26; 2,08] p=0,5586	-0,70% [-2,90%; 1,60%] p=0,5575	0,66 [0,23; 1,89] p=0,4340
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9915								
normal	3/309 (1,0%)	NA [NA; NA]	8/300 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,09; 1,36] p=0,1165	0,36 [0,10; 1,36] p=0,1328	-1,70% [-3,80%; 0,40%] p=0,1179	0,33 [0,09; 1,24] p=0,1004
beeinträchtigt	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-0,60%; 14,90%] p=0,0723	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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 - SMQ Blutungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7873								
Europa	5/317 (1,6%)	NA [NA; NA]	7/309 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,22; 2,20] p=0,5305	0,70 [0,22; 2,17] p=0,5325	-0,70% [-2,80%; 1,50%] p=0,5310	0,64 [0,20; 2,01] p=0,4401
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,65] p=0,9368	1,12 [0,07; 17,19] p=0,9364	0,30% [-7,30%; 7,90%] p=0,9366	0,80 [0,05; 12,79] p=0,8732
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,14; 1,62] p=0,2309	0,49 [0,15; 1,61] p=0,2406	-1,20% [-3,10%; 0,80%] p=0,2317	0,44 [0,13; 1,46] p=0,1802
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9997								
weiß	4/326 (1,2%)	NA [NA; NA]	8/318 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,14; 1,61] p=0,2270	0,49 [0,15; 1,60] p=0,2371	-1,30% [-3,40%; 0,80%] p=0,2280	0,43 [0,13; 1,45] p=0,1741
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9910								
normal	3/309 (1,0%)	NA [NA; NA]	8/300 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,09; 1,36] p=0,1165	0,36 [0,10; 1,36] p=0,1328	-1,70% [-3,80%; 0,40%] p=0,1179	0,32 [0,09; 1,21] p=0,0937
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre ErkrankungenTabelle 4-28 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
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	305/351 (86,9%)	5,29 [3,48; 6,77]	266/347 (76,7%)	6,77 [4,86; 11,04]	2,02 [1,36; 3,00] p=0,0005	1,13 [1,06; 1,22] p=0,0005	10,30% [4,60%; 16,00%] p=0,0004	1,22 [1,04; 1,44] p=0,0173
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2713								
männlich	183/209 (87,6%)	5,09 [3,32; 6,44]	153/202 (75,7%)	7,10 [5,03; 14,42]	2,25 [1,34; 3,80] p=0,0020	1,16 [1,05; 1,27] p=0,0023	11,80% [4,40%; 19,20%] p=0,0018	1,31 [1,06; 1,63] p=0,0128
weiblich	122/142 (85,9%)	6,11 [2,76; 9,04]	113/145 (77,9%)	5,16 [3,06; 11,70]	1,73 [0,93; 3,19] p=0,0796	1,10 [0,99; 1,23] p=0,0802	8,00% [-0,90%; 16,80%] p=0,0770	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5166
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8192								
<65 Jahre	223/258 (86,4%)	5,62 [3,32; 8,90]	197/260 (75,8%)	8,25 [5,36; 13,21]	2,04 [1,29; 3,21] p=0,0020	1,14 [1,05; 1,24] p=0,0021	10,70% [4,00%; 17,30%] p=0,0017	1,20 [0,99; 1,45] p=0,0627
≥65 Jahre	82/93 (88,2%)	4,73 [2,76; 6,77]	69/87 (79,3%)	3,81 [2,07; 6,83]	1,95 [0,86; 4,40] p=0,1070	1,11 [0,98; 1,27] p=0,1120	8,90% [-1,90%; 19,60%] p=0,1061	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2286
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8864								

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
<50 Jahre	43/53 (81,1%)	9,04 [2,92; 16,85]	35/53 (66,0%)	10,05 [5,91; 30,39]	2,21 [0,91; 5,40] p=0,0794	1,23 [0,97; 1,55] p=0,0829	15,10% [-1,40%; 31,60%] p=0,0736	1,31 [0,84; 2,05] p=0,2367
50 bis <65 Jahre	180/205 (87,8%)	5,19 [3,02; 7,75]	162/207 (78,3%)	7,85 [4,86; 13,70]	2,00 [1,17; 3,41] p=0,0100	1,12 [1,03; 1,23] p=0,0104	9,50% [2,40%; 16,70%] p=0,0092	1,17 [0,95; 1,45] p=0,1430
≥65 Jahre	82/93 (88,2%)	4,73 [2,76; 6,77]	69/87 (79,3%)	3,81 [2,07; 6,83]	1,95 [0,86; 4,40] p=0,1070	1,11 [0,98; 1,27] p=0,1120	8,90% [-1,90%; 19,60%] p=0,1061	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2286
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0364								
weiß	284/326 (87,1%)	5,09 [3,25; 6,11]	241/318 (75,8%)	7,10 [4,93; 11,70]	2,16 [1,43; 3,27] p=0,0002	1,15 [1,07; 1,24] p=0,0003	11,30% [5,40%; 17,30%] p=0,0002	1,28 [1,07; 1,52] p=0,0054
andere	21/25 (84,0%)	21,95 [4,37; 25,86]	25/29 (86,2%)	5,65 [2,14; 8,57]	0,84 [0,19; 3,77] p=0,8216	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8210	-2,20% [-21,30%; 16,90%] p=0,8206	0,59 [0,33; 1,08] p=0,0872
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7350								
Stadium I	155/183 (84,7%)	5,45 [3,42; 7,85]	140/176 (79,5%)	7,98 [5,03; 12,91]	1,42 [0,83; 2,45] p=0,2028	1,06 [0,97; 1,17] p=0,2045	5,20% [-2,80%; 13,10%] p=0,2021	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2215
Stadium II	101/114 (88,6%)	6,50 [2,83; 12,42]	89/121 (73,6%)	6,44 [3,81; 16,95]	2,79 [1,38; 5,65] p=0,0035	1,21 [1,06; 1,37] p=0,0037	15,00% [5,30%; 24,80%] p=0,0026	1,22 [0,92; 1,62] p=0,1763
Stadium III	49/54 (90,7%)	2,89 [1,61; 6,11]	37/49 (75,5%)	3,94 [1,81; 7,52]	3,18 [1,03; 9,81] p=0,0385	1,20 [1,00; 1,44] p=0,0464	15,20% [0,90%;	1,35 [0,88; 2,07] p=0,1746

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
							29,50% p=0,0370	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3218								
IgG	178/202 (88,1%)	5,45 [3,48; 8,21]	143/181 (79,0%)	4,37 [3,02; 6,77]	1,97 [1,13; 3,44] p=0,0158	1,11 [1,02; 1,22] p=0,0182	9,10% [1,70%; 16,50%] p=0,0161	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8581
Nicht-IgG	64/76 (84,2%)	5,55 [2,66; 16,39]	68/94 (72,3%)	14,42 [4,86; 22,77]	2,04 [0,95; 4,38] p=0,0655	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0602	11,90% [-0,30%; 24,10%] p=0,0566	1,24 [0,88; 1,75] p=0,2164
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zyto genetisches Risiko, Interaktion: p=0,9981								
Hochrisiko	62/74 (83,8%)	4,73 [2,66; 9,40]	56/75 (74,7%)	6,44 [3,19; 18,17]	1,75 [0,78; 3,93] p=0,1719	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1727	9,10% [-3,80%; 22,10%] p=0,1673	1,23 [0,86; 1,77] p=0,2641
Standardrisiko	229/262 (87,4%)	5,29 [3,42; 7,59]	202/262 (77,1%)	6,77 [4,17; 11,11]	2,06 [1,29; 3,28] p=0,0020	1,13 [1,05; 1,23] p=0,0022	10,30% [3,80%; 16,80%] p=0,0018	1,21 [1,00; 1,47] p=0,0451
Unbestimmt	14/15 (93,3%)	6,77 [0,62; 21,29]	8/10 (80,0%)	9,59 [0,07; 30,39]	3,50 [0,27; 44,95] p=0,3248	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3716	13,30% [-14,50%; 41,20%] p=0,3475	1,15 [0,47; 2,79] p=0,7634
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1811								
ECOG-PS 0	186/218 (85,3%)	5,72 [3,65; 8,84]	171/224 (76,3%)	6,70 [3,71; 11,70]	1,80 [1,11; 2,93] p=0,0167	1,12 [1,02; 1,23] p=0,0170	9,00% [1,70%; 16,30%] p=0,0156	1,12 [0,91; 1,38] p=0,2952
ECOG-PS ≥1	119/133 (89,5%)	4,04 [2,56; 7,79]	95/123 (77,2%)	6,83 [4,76; 14,26]	2,50 [1,25; 5,02] p=0,0084	1,16 [1,03; 1,30] p=0,0102	12,20% [3,20%;]	1,41 [1,08; 1,85] p=0,0126

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
							21,30% p=0,0081	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1925								
≤65 kg	68/82 (82,9%)	8,90 [3,15; 14,00]	81/113 (71,7%)	11,70 [3,94; 20,04]	1,92 [0,95; 3,89] p=0,0686	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0601	11,20% [-0,40%; 22,90%] p=0,0581	1,14 [0,82; 1,57] p=0,4405
>65 bis 85 kg	153/174 (87,9%)	3,94 [2,69; 5,82]	112/145 (77,2%)	6,77 [4,37; 14,52]	2,15 [1,18; 3,91] p=0,0114	1,14 [1,03; 1,26] p=0,0147	10,70% [2,30%; 19,10%] p=0,0123	1,40 [1,10; 1,79] p=0,0069
>85 kg	84/95 (88,4%)	5,72 [3,22; 10,58]	73/89 (82,0%)	4,40 [2,56; 6,83]	1,67 [0,73; 3,84] p=0,2215	1,08 [0,95; 1,22] p=0,2255	6,40% [-3,90%; 16,60%] p=0,2211	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8380
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1194								
<60 ml/min	28/31 (90,3%)	2,56 [0,99; 8,84]	19/27 (70,4%)	7,52 [1,18; 25,20]	3,93 [0,92; 16,74] p=0,0553	1,28 [0,98; 1,68] p=0,0705	20,00% [-0,20%; 40,10%] p=0,0520	1,71 [0,95; 3,07] p=0,0731
60 bis <90 ml/min	130/146 (89,0%)	5,45 [2,76; 7,42]	101/139 (72,7%)	9,17 [3,58; 19,91]	3,06 [1,61; 5,79] p=0,0004	1,23 [1,09; 1,38] p=0,0006	16,40% [7,40%; 25,40%] p=0,0003	1,36 [1,05; 1,76] p=0,0210
≥90 ml/min	147/174 (84,5%)	5,82 [3,65; 9,40]	146/181 (80,7%)	5,85 [4,14; 9,59]	1,30 [0,75; 2,27] p=0,3440	1,05 [0,95; 1,15] p=0,3429	3,80% [-4,10%; 11,70%] p=0,3419	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7210
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2683								
normal	268/309 (86,7%)	5,45 [3,81; 7,39]	234/300 (78,0%)	6,70 [4,37; 11,11]	1,84 [1,20; 2,83] p=0,0047	1,11 [1,03; 1,20] p=0,0051	8,70% [2,70%;	1,17 [0,98; 1,40] p=0,0752

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
							14,80% p=0,0045	
beeinträchtigt	37/42 (88,1%)	2,91 [1,51; 13,80]	32/47 (68,1%)	8,84 [3,84; 23,75]	3,47 [1,14; 10,60] p=0,0248	1,29 [1,03; 1,62] p=0,0249	20,00% [3,50%; 36,50%] p=0,0177	1,52 [0,95; 2,45] p=0,0825
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1320								
Europa	275/317 (86,8%)	4,37 [3,06; 6,50]	234/309 (75,7%)	6,83 [5,03; 11,70]	2,10 [1,38; 3,18] p=0,0004	1,15 [1,06; 1,24] p=0,0005	11,00% [5,00%; 17,10%] p=0,0004	1,26 [1,06; 1,50] p=0,0087
Australien	30/34 (88,2%)	9,17 [5,22; 16,85]	32/38 (84,2%)	3,35 [1,54; 10,78]	1,41 [0,36; 5,48] p=0,6244	1,05 [0,87; 1,26] p=0,6198	4,00% [-11,80%; 19,90%] p=0,6190	0,85 [0,52; 1,41] p=0,5328
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	124/351 (35,3%)	NA [NA; NA]	97/347 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [1,02; 1,94] p=0,0357	1,26 [1,01; 1,58] p=0,0367	7,40% [0,50%; 14,30%] p=0,0349	1,19 [0,91; 1,55] p=0,2017
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6993								
männlich	78/209 (37,3%)	NA [NA; NA]	62/202 (30,7%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,89; 2,03] p=0,1569	1,22 [0,93; 1,60] p=0,1584	6,60% [-2,50%; 15,80%] p=0,1550	1,14 [0,82; 1,59] p=0,4455
weiblich	46/142 (32,4%)	NA [NA; NA]	35/145 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,90; 2,53] p=0,1209	1,34 [0,92; 1,95] p=0,1229	8,30% [-2,10%; 18,60%] p=0,1190	1,28 [0,83; 1,99] p=0,2646

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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4415								
<65 Jahre	83/258 (32,2%)	NA [NA; NA]	70/260 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1910	1,20 [0,92; 1,56] p=0,1918	5,20% [-2,60%; 13,10%] p=0,1899	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5296
≥65 Jahre	41/93 (44,1%)	NA [25,13; NA]	27/87 (31,0%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,95; 3,23] p=0,0719	1,42 [0,96; 2,09] p=0,0761	13,10% [-1,00%; 27,10%] p=0,0679	1,40 [0,86; 2,27] p=0,1763
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7454								
<50 Jahre	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	9/53 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,48; 3,40] p=0,6212	1,22 [0,55; 2,71] p=0,6205	3,80% [-11,10%; 18,70%] p=0,6191	1,11 [0,46; 2,67] p=0,8220
50 bis <65 Jahre	72/205 (35,1%)	NA [NA; NA]	61/207 (29,5%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2203	1,19 [0,90; 1,58] p=0,2211	5,70% [-3,40%; 14,70%] p=0,2190	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5524
≥65 Jahre	41/93 (44,1%)	NA [25,13; NA]	27/87 (31,0%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,95; 3,23] p=0,0719	1,42 [0,96; 2,09] p=0,0761	13,10% [-1,00%; 27,10%] p=0,0679	1,40 [0,86; 2,27] p=0,1763
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0581								
weiß	118/326 (36,2%)	NA [NA; NA]	85/318 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,55 [1,11; 2,17] p=0,0098	1,35 [1,07; 1,71] p=0,0105	9,50% [2,30%; 16,60%] p=0,0093	1,29 [0,97; 1,70] p=0,0764
andere	6/25 (24,0%)	NA [38,93; NA]	12/29 (41,4%)	NA [5,65; NA]	0,45 [0,14; 1,45] p=0,1808	0,58 [0,26; 1,32] p=0,1935	-17,40% [-41,90%; 7,10%] p=0,1649	0,49 [0,18; 1,32] p=0,1580

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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2742								
Stadium I	55/183 (30,1%)	NA [NA; NA]	47/176 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,74; 1,87] p=0,4823	1,13 [0,81; 1,56] p=0,4824	3,40% [-6,00%; 12,70%] p=0,4811	1,09 [0,74; 1,61] p=0,6643
Stadium II	48/114 (42,1%)	NA [33,35; NA]	30/121 (24,8%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,27; 3,84] p=0,0049	1,70 [1,16; 2,48] p=0,0060	17,30% [5,40%; 29,20%] p=0,0043	1,55 [0,98; 2,46] p=0,0581
Stadium III	21/54 (38,9%)	NA [23,13; NA]	20/49 (40,8%)	NA [12,09; NA]	0,92 [0,42; 2,03] p=0,8426	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8417	-1,90% [-20,90%; 17,00%] p=0,8418	0,86 [0,47; 1,59] p=0,6319
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4776								
IgG	70/202 (34,7%)	NA [NA; NA]	53/181 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,83; 1,97] p=0,2616	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2634	5,40% [-4,00%; 14,70%] p=0,2590	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9043
Nicht-IgG	25/76 (32,9%)	NA [NA; NA]	23/94 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,77; 2,96] p=0,2263	1,34 [0,83; 2,17] p=0,2257	8,40% [-5,30%; 22,10%] p=0,2273	1,32 [0,75; 2,33] p=0,3369
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1110								
Hochrisiko	31/74 (41,9%)	NA [24,08; NA]	17/75 (22,7%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,21; 5,01] p=0,0123	1,85 [1,13; 3,04] p=0,0154	19,20% [4,50%; 33,90%] p=0,0104	1,96 [1,09; 3,55] 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Standardrisiko	86/262 (32,8%)	NA [NA; NA]	78/262 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,80; 1,67] p=0,4515	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4515	3,10% [-4,90%; 11,00%] p=0,4508	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9819
Unbestimmt	7/15 (46,7%)	NA [6,77; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,07; NA]	3,50 [0,55; 22,30] p=0,1824	2,33 [0,60; 9,02] p=0,2195	26,70% [-8,70%; 62,10%] p=0,1396	1,87 [0,39; 9,03] p=0,4375
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5037								
ECOG-PS 0	72/218 (33,0%)	NA [NA; NA]	55/224 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,51 [1,00; 2,29] p=0,0493	1,34 [1,00; 1,81] p=0,0507	8,50% [0,10%; 16,90%] p=0,0483	1,29 [0,91; 1,83] p=0,1592
ECOG-PS ≥1	52/133 (39,1%)	NA [40,94; NA]	42/123 (34,1%)	NA [48,92; NA]	1,24 [0,74; 2,06] p=0,4125	1,15 [0,83; 1,58] p=0,4133	5,00% [-6,80%; 16,70%] p=0,4104	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8425
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1779								
≤65 kg	17/82 (20,7%)	NA [NA; NA]	25/113 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,46; 1,84] p=0,8159	0,94 [0,54; 1,62] p=0,8157	-1,40% [-13,00%; 10,30%] p=0,8147	0,87 [0,47; 1,60] p=0,6478
>65 bis 85 kg	64/174 (36,8%)	NA [NA; NA]	35/145 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,12; 2,98] p=0,0152	1,52 [1,08; 2,16] p=0,0177	12,60% [2,70%; 22,60%] p=0,0131	1,52 [1,01; 2,30] p=0,0462
>85 kg	43/95 (45,3%)	NA [31,34; NA]	37/89 (41,6%)	48,92 [26,68; NA]	1,16 [0,65; 2,08] p=0,6148	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6146	3,70% [-10,60%; 18,00%] p=0,6135	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8238

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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3072								
<60 ml/min	9/31 (29,0%)	NA [45,86; NA]	9/27 (33,3%)	NA [12,78; NA]	0,82 [0,27; 2,49] p=0,7263	0,87 [0,41; 1,87] p=0,7239	-4,30% [-28,20%; 19,60%] p=0,7244	0,80 [0,32; 2,02] p=0,6385
60 bis <90 ml/min	52/146 (35,6%)	NA [NA; NA]	30/139 (21,6%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,19; 3,40] p=0,0090	1,65 [1,12; 2,42] p=0,0107	14,00% [3,70%; 24,40%] p=0,0079	1,55 [0,99; 2,43] p=0,0556
≥90 ml/min	63/174 (36,2%)	NA [NA; NA]	58/181 (32,0%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,78; 1,87] p=0,4088	1,13 [0,85; 1,51] p=0,4086	4,20% [-5,70%; 14,00%] p=0,4079	1,07 [0,75; 1,53] p=0,7069
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8235								
normal	107/309 (34,6%)	NA [NA; NA]	83/300 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,98; 1,96] p=0,0640	1,25 [0,99; 1,59] p=0,0653	7,00% [-0,40%; 14,30%] p=0,0628	1,18 [0,88; 1,57] p=0,2653
beeinträchtigt	17/42 (40,5%)	NA [21,26; NA]	14/47 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,67; 3,86] p=0,2934	1,36 [0,77; 2,41] p=0,2934	10,70% [-9,10%; 30,50%] p=0,2896	1,29 [0,63; 2,61] p=0,4863
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2377								
Europa	110/317 (34,7%)	NA [NA; NA]	81/309 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,50 [1,06; 2,11] p=0,0212	1,32 [1,04; 1,68] p=0,0222	8,50% [1,30%; 15,70%] p=0,0205	1,27 [0,95; 1,69] p=0,1059

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
Australien	14/34 (41,2%)	NA [12,68; NA]	16/38 (42,1%)	NA [7,66; NA]	0,96 [0,38; 2,46] p=0,9368	0,98 [0,56; 1,69] p=0,9364	-0,90% [-23,70%; 21,90%] p=0,9364	0,81 [0,39; 1,66] p=0,5643
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	123/351 (35,0%)	NA [NA; NA]	95/347 (27,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [1,04; 1,98] p=0,0291	1,28 [1,02; 1,60] p=0,0299	7,60% [0,80%; 14,50%] p=0,0282	1,19 [0,91; 1,56] p=0,1959
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9123								
männlich	78/209 (37,3%)	NA [NA; NA]	59/202 (29,2%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,95; 2,18] p=0,0815	1,28 [0,97; 1,69] p=0,0833	8,10% [-1,00%; 17,20%] p=0,0797	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2548
weiblich	45/142 (31,7%)	NA [NA; NA]	36/145 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,84; 2,35] p=0,1973	1,28 [0,88; 1,85] p=0,1987	6,90% [-3,50%; 17,30%] p=0,1956	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4505
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7129								
<65 Jahre	82/258 (31,8%)	NA [NA; NA]	66/260 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,93; 2,01] p=0,1074	1,25 [0,95; 1,65] p=0,1086	6,40% [-1,40%; 14,20%] p=0,1062	1,16 [0,84; 1,60] p=0,3701
≥65 Jahre	41/93 (44,1%)	45,86 [25,86; NA]	29/87 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,86; 2,89] p=0,1403	1,32 [0,91; 1,93] p=0,1440	10,80% [-3,40%; 24,90%] p=0,1361	1,29 [0,80; 2,08] p=0,2917
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9276								

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
<50 Jahre	13/53 (24,5%)	NA [NA; NA]	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,55; 3,54] p=0,4817	1,30 [0,63; 2,70] p=0,4819	5,70% [-10,00%; 21,30%] p=0,4786	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6818
50 bis <65 Jahre	69/205 (33,7%)	NA [NA; NA]	56/207 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,90; 2,09] p=0,1453	1,24 [0,93; 1,67] p=0,1465	6,60% [-2,30%; 15,50%] p=0,1439	1,15 [0,81; 1,64] p=0,4346
≥65 Jahre	41/93 (44,1%)	45,86 [25,86; NA]	29/87 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,86; 2,89] p=0,1403	1,32 [0,91; 1,93] p=0,1440	10,80% [-3,40%; 24,90%] p=0,1361	1,29 [0,80; 2,08] p=0,2917
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1999								
weiß	117/326 (35,9%)	NA [NA; NA]	86/318 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,51 [1,08; 2,11] p=0,0158	1,33 [1,05; 1,67] p=0,0166	8,80% [1,70%; 16,00%] p=0,0151	1,26 [0,96; 1,67] p=0,0990
andere	6/25 (24,0%)	NA [NA; NA]	9/29 (31,0%)	NA [5,91; NA]	0,70 [0,21; 2,35] p=0,5686	0,77 [0,32; 1,87] p=0,5686	-7,00% [-30,80%; 16,70%] p=0,5615	0,64 [0,23; 1,80] p=0,3952
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8017								
Stadium I	56/183 (30,6%)	NA [NA; NA]	44/176 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,83; 2,10] p=0,2373	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2387	5,60% [-3,60%; 14,80%] p=0,2351	1,17 [0,79; 1,73] p=0,4405
Stadium II	45/114 (39,5%)	NA [45,80; NA]	33/121 (27,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,00; 3,01] p=0,0476	1,45 [1,00; 2,09] p=0,0497	12,20% [0,20%; 24,20%] p=0,0459	1,33 [0,85; 2,08] p=0,2175
Stadium III	22/54 (40,7%)	NA [22,14; NA]	18/49 (36,7%)	NA [8,97; NA]	1,18 [0,54; 2,62] p=0,6784	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6778	4,00% [-14,80%;]	1,05 [0,56; 1,96] p=0,8837

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
							22,80% p=0,6764	
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6992								
IgG	70/202 (34,7%)	NA [NA; NA]	52/181 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,85; 2,03] p=0,2147	1,21 [0,90; 1,62] p=0,2168	5,90% [-3,40%; 15,20%] p=0,2119	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7918
Nicht-IgG	24/76 (31,6%)	NA [NA; NA]	23/94 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,73; 2,80] p=0,3041	1,29 [0,79; 2,10] p=0,3030	7,10% [-6,50%; 20,70%] p=0,3052	1,22 [0,69; 2,16] p=0,4984
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0592								
Hochrisiko	32/74 (43,2%)	NA [24,08; NA]	18/75 (24,0%)	NA [NA; NA]	2,41 [1,20; 4,87] p=0,0132	1,80 [1,11; 2,91] p=0,0162	19,20% [4,40%; 34,10%] p=0,0111	1,92 [1,08; 3,42] p=0,0273
Standardrisiko	83/262 (31,7%)	NA [NA; NA]	76/262 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,78; 1,65] p=0,5064	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5063	2,70% [-5,20%; 10,50%] p=0,5058	0,99 [0,73; 1,36] p=0,9758
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	32,00 [12,91; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,07; NA]	10,29 [1,03; 102,75] p=0,0303	5,33 [0,78; 36,33] p=0,0873	43,30% [12,00%; 74,70%] p=0,0068	4,61 [0,58; 36,93] p=0,1497
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3768								
ECOG-PS 0	76/218 (34,9%)	NA [NA; NA]	57/224 (25,4%)	NA [NA; NA]	1,57 [1,04; 2,36] p=0,0311	1,37 [1,03; 1,83] p=0,0324	9,40% [0,90%; 17,90%] p=0,0303	1,32 [0,94; 1,87] p=0,1082

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	47/133 (35,3%)	NA [47,93; NA]	38/123 (30,9%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,72; 2,06] p=0,4515	1,14 [0,81; 1,62] p=0,4521	4,40% [-7,10%; 16,00%] p=0,4495	1,02 [0,67; 1,57] p=0,9154
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0856								
≤65 kg	14/82 (17,1%)	NA [NA; NA]	23/113 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,39; 1,68] p=0,5651	0,84 [0,46; 1,53] p=0,5662	-3,30% [-14,30%; 7,70%] p=0,5595	0,76 [0,39; 1,48] p=0,4242
>65 bis 85 kg	66/174 (37,9%)	NA [47,93; NA]	34/145 (23,4%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,22; 3,26] p=0,0056	1,62 [1,14; 2,30] p=0,0071	14,50% [4,50%; 24,50%] p=0,0044	1,59 [1,05; 2,41] p=0,0272
>85 kg	43/95 (45,3%)	NA [31,34; NA]	38/89 (42,7%)	NA [25,23; NA]	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7267	1,06 [0,77; 1,47] p=0,7263	2,60% [-11,80%; 16,90%] p=0,7258	0,92 [0,59; 1,42] p=0,7077
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9978								
<60 ml/min	14/31 (45,2%)	NA [11,43; NA]	10/27 (37,0%)	NA [8,97; NA]	1,40 [0,49; 4,02] p=0,5345	1,22 [0,65; 2,28] p=0,5349	8,10% [-17,10%; 33,40%] p=0,5286	1,21 [0,54; 2,74] p=0,6395
60 bis <90 ml/min	45/146 (30,8%)	NA [NA; NA]	32/139 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,88; 2,53] p=0,1389	1,34 [0,91; 1,98] p=0,1417	7,80% [-2,50%; 18,10%] p=0,1358	1,22 [0,78; 1,92] p=0,3921
≥90 ml/min	64/174 (36,8%)	NA [NA; NA]	53/181 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,90; 2,19] p=0,1334	1,26 [0,93; 1,69] p=0,1345	7,50% [-2,30%; 17,30%] p=0,1321	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3301
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6344								

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
normal	107/309 (34,6%)	NA [NA; NA]	83/300 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,98; 1,96] p=0,0640	1,25 [0,99; 1,59] p=0,0653	7,00% [-0,40%; 14,30%] p=0,0628	1,18 [0,88; 1,56] p=0,2708
beeinträchtigt	16/42 (38,1%)	NA [40,54; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,73; 4,43] p=0,2052	1,49 [0,80; 2,78] p=0,2074	12,60% [-6,70%; 31,80%] p=0,2012	1,43 [0,68; 3,03] p=0,3452
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1284								
Europa	106/317 (33,4%)	NA [NA; NA]	76/309 (24,6%)	NA [NA; NA]	1,54 [1,09; 2,18] p=0,0149	1,36 [1,06; 1,75] p=0,0158	8,80% [1,80%; 15,90%] p=0,0143	1,31 [0,98; 1,76] p=0,0706
Australien	17/34 (50,0%)	44,91 [16,20; NA]	19/38 (50,0%)	37,22 [7,66; NA]	1,00 [0,40; 2,52] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,59] p=1,0000	0,00% [-23,10%; 23,10%] p=1,0000	0,74 [0,38; 1,42] p=0,3626
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	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,72; 3,92] p=0,2249	1,64 [0,73; 3,68] p=0,2292	1,70% [-1,00%; 4,30%] p=0,2226	1,37 [0,60; 3,15] p=0,4551
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4599								
männlich	6/209 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,35; 3,88] p=0,8041	1,16 [0,36; 3,74] p=0,8040	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,8036	1,07 [0,33; 3,50] p=0,9141

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
weiblich	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,38 [0,72; 7,93] p=0,1456	2,30 [0,72; 7,29] p=0,1580	3,60% [-1,20%; 8,40%] p=0,1449	1,89 [0,58; 6,17] p=0,2889
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5926								
<65 Jahre	10/258 (3,9%)	NA [NA; NA]	5/260 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,69; 6,10] p=0,1855	2,02 [0,70; 5,82] p=0,1948	2,00% [-0,90%; 4,80%] p=0,1849	1,76 [0,60; 5,15] p=0,3044
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,31; 4,54] p=0,8112	1,17 [0,33; 4,21] p=0,8109	0,80% [-5,60%; 7,10%] p=0,8102	1,07 [0,29; 4,00] p=0,9176
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3960								
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,58] p=0,5599	0,50 [0,05; 5,35] p=0,5665	-1,90% [-8,20%; 4,40%] p=0,5574	0,46 [0,04; 5,11] p=0,5299
50 bis <65 Jahre	9/205 (4,4%)	NA [NA; NA]	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,83; 11,70] p=0,0763	3,03 [0,83; 11,03] p=0,0928	2,90% [-0,30%; 6,20%] p=0,0755	2,63 [0,71; 9,73] p=0,1480
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,31; 4,54] p=0,8112	1,17 [0,33; 4,21] p=0,8109	0,80% [-5,60%; 7,10%] p=0,8102	1,07 [0,29; 4,00] p=0,9176
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9903								

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
weiß	15/326 (4,6%)	NA [NA; NA]	8/318 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,78; 4,47] p=0,1542	1,83 [0,79; 4,25] p=0,1609	2,10% [-0,80%; 4,90%] p=0,1518	1,60 [0,68; 3,79] p=0,2817
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9624								
Stadium I	4/183 (2,2%)	NA [NA; NA]	3/176 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,28; 5,84] p=0,7420	1,28 [0,29; 5,65] p=0,7423	0,50% [-2,40%; 3,30%] p=0,7410	1,20 [0,27; 5,36] p=0,8120
Stadium II	7/114 (6,1%)	NA [NA; NA]	4/121 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,55; 6,72] p=0,3049	1,86 [0,56; 6,18] p=0,3125	2,80% [-2,60%; 8,30%] p=0,3069	1,40 [0,41; 4,79] p=0,5930
Stadium III	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,33; 10,75] p=0,4739	1,81 [0,35; 9,48] p=0,4797	3,30% [-5,60%; 12,20%] p=0,4647	1,79 [0,33; 9,76] p=0,5021
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1450								
IgG	6/202 (3,0%)	NA [NA; NA]	7/181 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,25; 2,31] p=0,6288	0,77 [0,26; 2,24] p=0,6294	-0,90% [-4,60%; 2,80%] p=0,6306	0,62 [0,21; 1,84] p=0,3847
Nicht-IgG	5/76 (6,6%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,24 [0,61; 17,19] p=0,1476	3,09 [0,62; 15,50] p=0,1698	4,50% [-1,80%; 10,70%] p=0,1655	2,78 [0,54; 14,35] p=0,2221

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 von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9999								
Hochrisiko	3/74 (4,1%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [-0,40%; 8,50%] p=0,0770	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	11/262 (4,2%)	NA [NA; NA]	9/262 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,50; 3,02] p=0,6487	1,22 [0,52; 2,90] p=0,6490	0,80% [-2,50%; 4,00%] p=0,6483	1,06 [0,44; 2,57] p=0,8912
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	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=0,2485								
ECOG-PS 0	10/218 (4,6%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,82; 8,56] p=0,0931	2,57 [0,82; 8,07] p=0,1061	2,80% [-0,50%; 6,10%] p=0,0935	2,29 [0,72; 7,31] p=0,1621
ECOG-PS ≥1	5/133 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/123 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,26; 3,27] p=0,8998	0,93 [0,27; 3,12] p=0,8997	-0,30% [-5,10%; 4,50%] p=0,8998	0,79 [0,23; 2,75] p=0,7164
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4061								
≤65 kg	1/82 (1,2%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,05; 4,43] p=0,4863	0,46 [0,05; 4,34] p=0,4971	-1,40% [-5,20%; 2,40%] p=0,4589	0,34 [0,03; 3,27] p=0,3466

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 bis 85 kg	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,50; 5,76] p=0,3908	1,67 [0,51; 5,42] p=0,3961	1,80% [-2,30%; 5,90%] p=0,3790	1,56 [0,47; 5,20] p=0,4655
>85 kg	6/95 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [0,58; 14,93] p=0,1774	2,81 [0,58; 13,56] p=0,1982	4,10% [-1,70%; 9,80%] p=0,1677	2,38 [0,48; 11,83] p=0,2879
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6052								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,11; 6,58] p=0,8870	0,87 [0,13; 5,77] p=0,8861	-1,00% [-14,10%; 12,20%] p=0,8865	0,74 [0,10; 5,33] p=0,7667
60 bis <90 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,94 [0,58; 14,80] p=0,1732	2,86 [0,59; 13,91] p=0,1939	2,70% [-1,10%; 6,50%] p=0,1661	2,43 [0,49; 12,07] p=0,2783
≥90 ml/min	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,46; 4,74] p=0,5118	1,46 [0,47; 4,50] p=0,5139	1,30% [-2,50%; 5,00%] p=0,5124	1,32 [0,42; 4,15] p=0,6387
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7762								
normal	13/309 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/300 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,66; 3,92] p=0,2980	1,58 [0,66; 3,75] p=0,3023	1,50% [-1,30%; 4,40%] p=0,2956	1,39 [0,57; 3,35] p=0,4685
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,20; 26,32] p=0,4943	2,24 [0,21; 23,80] p=0,5042	2,60% [-5,00%; 10,30%] p=0,4996	1,96 [0,18; 21,63] p=0,5833

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 von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9885								
Europa	15/317 (4,7%)	NA [NA; NA]	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,78; 4,47] p=0,1545	1,83 [0,79; 4,25] p=0,1612	2,10% [-0,80%; 5,10%] p=0,1520	1,62 [0,69; 3,83] p=0,2687
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3108	NA [NA; NA] p=0,9984
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,40; 3,17] p=0,8145	1,13 [0,41; 3,07] p=0,8141	0,30% [-1,90%; 2,40%] p=0,8139	0,90 [0,33; 2,50] p=0,8400
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4778								
männlich	2/209 (1,0%)	NA [NA; NA]	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,11; 3,88] p=0,6257	0,64 [0,11; 3,82] p=0,6282	-0,50% [-2,70%; 1,60%] p=0,6265	0,56 [0,09; 3,35] p=0,5245
weiblich	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,43; 5,63] p=0,4989	1,53 [0,44; 5,31] p=0,5017	1,50% [-2,80%; 5,70%] p=0,4987	1,26 [0,35; 4,48] p=0,7219
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9922								

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
weiß	8/326 (2,5%)	NA [NA; NA]	6/318 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,45; 3,81] p=0,6219	1,30 [0,46; 3,71] p=0,6228	0,60% [-1,70%; 2,80%] p=0,6211	1,10 [0,38; 3,17] p=0,8634
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-1,30%; 4,00%] p=0,3140	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	7/262 (2,7%)	NA [NA; NA]	7/262 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,35; 2,89] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,81] p=1,0000	0,00% [-2,80%; 2,80%] p=1,0000	0,84 [0,30; 2,41] p=0,7520
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9902								
normal	7/309 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/300 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,34; 2,80] p=0,9554	0,97 [0,34; 2,73] p=0,9554	-0,10% [-2,40%; 2,30%] p=0,9554	0,83 [0,29; 2,37] p=0,7255
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=1,0000								

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
Europa	8/317 (2,5%)	NA [NA; NA]	7/309 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,40; 3,12] p=0,8328	1,11 [0,41; 3,04] p=0,8328	0,30% [-2,10%; 2,70%] p=0,8326	0,96 [0,35; 2,66] p=0,9406
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19Tabelle 4-29 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	133/351 (37,9%)	NA [42,12; NA]	87/347 (25,1%)	NA [NA; NA]	1,82 [1,32; 2,53] p=0,0003	1,51 [1,21; 1,89] p=0,0003	12,80% [6,00%; 19,60%] p=0,0002	1,23 [0,94; 1,61] p=0,1342
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7616								
männlich	81/209 (38,8%)	NA [38,51; NA]	53/202 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,17; 2,71] p=0,0069	1,48 [1,11; 1,97] p=0,0078	12,50% [3,50%; 21,50%] p=0,0062	1,30 [0,92; 1,84] p=0,1383
weiblich	52/142 (36,6%)	NA [42,12; NA]	34/145 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,13; 3,15] p=0,0151	1,56 [1,08; 2,25] p=0,0167	13,20% [2,70%; 23,70%] p=0,0140	1,19 [0,77; 1,83] p=0,4360
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7362								
<65 Jahre	105/258 (40,7%)	NA [40,02; NA]	70/260 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,29; 2,70] p=0,0009	1,51 [1,18; 1,94] p=0,0011	13,80% [5,70%; 21,80%] p=0,0008	1,22 [0,90; 1,65] p=0,2003
≥65 Jahre	28/93 (30,1%)	NA [41,10; NA]	17/87 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,89; 3,54] p=0,1028	1,54 [0,91; 2,61] p=0,1079	10,60% [-1,90%; 23,10%] p=0,0976	1,38 [0,75; 2,52] p=0,2982
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9415								

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
<50 Jahre	22/53 (41,5%)	NA [36,53; NA]	15/53 (28,3%)	NA [34,63; NA]	1,80 [0,80; 4,04] p=0,1557	1,47 [0,86; 2,50] p=0,1602	13,20% [-4,80%; 31,20%] p=0,1498	1,18 [0,61; 2,27] p=0,6279
50 bis <65 Jahre	83/205 (40,5%)	NA [40,02; NA]	55/207 (26,6%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,24; 2,85] p=0,0028	1,52 [1,15; 2,02] p=0,0033	13,90% [4,90%; 22,90%] p=0,0025	1,23 [0,87; 1,72] p=0,2422
≥65 Jahre	28/93 (30,1%)	NA [41,10; NA]	17/87 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,89; 3,54] p=0,1028	1,54 [0,91; 2,61] p=0,1079	10,60% [-1,90%; 23,10%] p=0,0976	1,38 [0,75; 2,52] p=0,2982
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2036								
weiß	129/326 (39,6%)	NA [40,97; NA]	81/318 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,37; 2,68] p=0,0001	1,55 [1,23; 1,96] p=0,0002	14,10% [6,90%; 21,20%] p=0,0001	1,30 [0,98; 1,72] p=0,0651
andere	4/25 (16,0%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [34,99; NA]	0,73 [0,18; 2,95] p=0,6612	0,77 [0,25; 2,43] p=0,6604	-4,70% [-25,30%; 15,90%] p=0,6553	0,57 [0,16; 2,02] p=0,3819
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2606								
Stadium I	71/183 (38,8%)	NA [40,97; NA]	55/176 (31,3%)	NA [44,35; NA]	1,40 [0,90; 2,16] p=0,1347	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1366	7,50% [-2,30%; 17,40%] p=0,1326	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6701
Stadium II	44/114 (38,6%)	NA [37,45; NA]	21/121 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,64; 5,47] p=0,0003	2,22 [1,41; 3,50] p=0,0005	21,20% [10,00%; 32,40%] p=0,0002	1,80 [1,07; 3,02] p=0,0273
Stadium III	18/54 (33,3%)	NA [32,39; NA]	11/49 (22,4%)	NA [34,99; NA]	1,73 [0,72; 4,16] p=0,2222	1,49 [0,78; 2,82] p=0,2280	10,90% [-6,30%;	1,07 [0,51; 2,28] p=0,8526

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=0,2139	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5650								
IgG	80/202 (39,6%)	NA [39,92; NA]	43/181 (23,8%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,35; 3,28] p=0,0009	1,67 [1,22; 2,28] p=0,0013	15,80% [6,70%; 25,00%] p=0,0007	1,25 [0,86; 1,82] p=0,2329
Nicht-IgG	28/76 (36,8%)	NA [34,00; NA]	21/94 (22,3%)	NA [NA; NA]	2,03 [1,03; 3,97] p=0,0385	1,65 [1,02; 2,66] p=0,0403	14,50% [0,80%; 28,20%] p=0,0384	1,55 [0,88; 2,73] p=0,1287
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0375								
Hochrisiko	25/74 (33,8%)	NA [34,37; NA]	12/75 (16,0%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,22; 5,86] p=0,0123	2,11 [1,15; 3,88] p=0,0161	17,80% [4,20%; 31,40%] p=0,0104	2,14 [1,07; 4,26] p=0,0303
Standardrisiko	103/262 (39,3%)	NA [41,13; NA]	70/262 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,78 [1,23; 2,57] p=0,0022	1,47 [1,15; 1,89] p=0,0025	12,60% [4,60%; 20,60%] p=0,0020	1,17 [0,87; 1,59] p=0,3029
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [22,77; NA]	5/10 (50,0%)	33,48 [30,39; 34,63]	0,50 [0,10; 2,58] p=0,4142	0,67 [0,26; 1,72] p=0,4012	-16,70% [-55,80%; 22,40%] p=0,4036	0,39 [0,11; 1,39] p=0,1470
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2916								
ECOG-PS 0	85/218 (39,0%)	NA [39,92; NA]	62/224 (27,7%)	NA [46,06; NA]	1,67 [1,12; 2,49] p=0,0117	1,41 [1,08; 1,84] p=0,0125	11,30% [2,60%; 20,00%] p=0,0111	1,13 [0,82; 1,57] p=0,4539
ECOG-PS ≥1	48/133 (36,1%)	NA [40,97; NA]	25/123 (20,3%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,26; 3,89] p=0,0053	1,78 [1,17; 2,69] p=0,0069	15,80% [4,90%;	1,55 [0,95; 2,51] p=0,0762

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
							26,60% p=0,0043	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8843								
≤65 kg	30/82 (36,6%)	NA [37,45; NA]	24/113 (21,2%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,13; 4,04] p=0,0184	1,72 [1,09; 2,72] p=0,0192	15,30% [2,50%; 28,20%] p=0,0194	1,26 [0,74; 2,17] p=0,3908
>65 bis 85 kg	62/174 (35,6%)	NA [39,72; NA]	39/145 (26,9%)	NA [44,35; NA]	1,50 [0,93; 2,43] p=0,0954	1,32 [0,95; 1,85] p=0,0994	8,70% [-1,40%; 18,90%] p=0,0912	1,15 [0,77; 1,72] p=0,4842
>85 kg	41/95 (43,2%)	NA [36,63; NA]	24/89 (27,0%)	NA [46,06; NA]	2,06 [1,11; 3,82] p=0,0220	1,60 [1,06; 2,42] p=0,0254	16,20% [2,60%; 29,80%] p=0,0194	1,38 [0,83; 2,28] p=0,2149
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2072								
<60 ml/min	9/31 (29,0%)	NA [35,65; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	5,11 [1,00; 26,25] p=0,0378	3,92 [0,93; 16,59] p=0,0635	21,60% [2,80%; 40,40%] p=0,0241	2,99 [0,64; 13,84] p=0,1621
60 bis <90 ml/min	63/146 (43,2%)	42,38 [34,79; NA]	33/139 (23,7%)	NA [44,68; NA]	2,44 [1,46; 4,06] p=0,0005	1,82 [1,28; 2,58] p=0,0009	19,40% [8,70%; 30,10%] p=0,0004	1,49 [0,98; 2,27] p=0,0625
≥90 ml/min	61/174 (35,1%)	NA [42,32; NA]	52/181 (28,7%)	NA [46,06; NA]	1,34 [0,86; 2,10] p=0,2013	1,22 [0,90; 1,66] p=0,2021	6,30% [-3,40%; 16,00%] p=0,2001	1,03 [0,71; 1,49] p=0,8928
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3593								
normal	119/309 (38,5%)	NA [41,13; NA]	79/300 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,24; 2,47] p=0,0014	1,46 [1,16; 1,85] p=0,0016	12,20% [4,80%;	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2375

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
							19,50% p=0,0012	
beeinträchtigt	14/42 (33,3%)	NA [33,87; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,90; 6,59] p=0,0766	1,96 [0,91; 4,20] p=0,0840	16,30% [-1,50%; 34,20%] p=0,0733	1,77 [0,74; 4,21] p=0,1996
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2451								
Europa	120/317 (37,9%)	NA [42,12; NA]	82/309 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,20; 2,37] p=0,0025	1,43 [1,13; 1,80] p=0,0028	11,30% [4,10%; 18,60%] p=0,0023	1,19 [0,90; 1,57] p=0,2270
Australien	13/34 (38,2%)	NA [39,72; NA]	5/38 (13,2%)	NA [42,65; NA]	4,09 [1,27; 13,13] p=0,0148	2,91 [1,16; 7,30] p=0,0233	25,10% [5,50%; 44,60%] p=0,0119	2,23 [0,79; 6,26] p=0,1282
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	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,14; 5,49] p=0,0187	2,43 [1,13; 5,23] p=0,0236	3,70% [0,60%; 6,70%] p=0,0179	2,18 [1,00; 4,74] p=0,0497
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6938								
männlich	14/209 (6,7%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,00; 8,00] p=0,0418	2,71 [0,99; 7,38] p=0,0516	4,20% [0,20%; 8,20%] p=0,0390	2,45 [0,88; 6,82] p=0,0849
weiblich	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,62; 7,15] p=0,2245	2,04 [0,63; 6,63] p=0,2347	2,90% [-1,80%; 7,50%] p=0,2241	1,71 [0,51; 5,68] p=0,3815
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9885								

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 Jahre	18/258 (7,0%)	NA [NA; NA]	9/260 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,92; 4,75] p=0,0722	2,02 [0,92; 4,40] p=0,0787	3,50% [-0,30%; 7,30%] p=0,0714	1,72 [0,77; 3,84] p=0,1826
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,40%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9998								
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	17/205 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/207 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,87; 4,57] p=0,1001	1,91 [0,87; 4,18] p=0,1067	3,90% [-0,70%; 8,60%] p=0,0990	1,60 [0,71; 3,60] p=0,2520
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,40%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5739								
weiß	21/326 (6,4%)	NA [NA; NA]	8/318 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,16; 6,12] p=0,0164	2,56 [1,15; 5,70] p=0,0212	3,90% [0,80%; 7,10%] p=0,0153	2,27 [1,00; 5,12] p=0,0491
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,07; 19,67] p=0,9155	1,16 [0,08; 17,60] p=0,9148	0,60% [-9,60%; 10,70%] p=0,9152	1,00 [0,06; 15,97] p=0,9979
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0605								
Stadium I	6/183 (3,3%)	NA [NA; NA]	7/176 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,27; 2,48] p=0,7236	0,82 [0,28; 2,40] p=0,7236	-0,70% [-4,60%; 3,20%] p=0,7236	0,74 [0,25; 2,20] p=0,5886

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	11/114 (9,6%)	NA [NA; NA]	1/121 (0,8%)	NA [NA; NA]	12,82 [1,63; 100,95] p=0,0022	11,68 [1,53; 88,99] p=0,0177	8,80% [3,20%; 14,50%] p=0,0022	9,88 [1,27; 76,51] p=0,0283
Stadium III	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,90 [0,55; 43,49] p=0,1201	4,54 [0,55; 37,49] p=0,1605	7,20% [-1,50%; 15,90%] p=0,1033	4,11 [0,48; 35,22] p=0,1970
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9591								
IgG	11/202 (5,4%)	NA [NA; NA]	3/181 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,42 [0,94; 12,45] p=0,0489	3,29 [0,93; 11,59] p=0,0644	3,80% [0,10%; 7,40%] p=0,0414	2,73 [0,76; 9,80] p=0,1229
Nicht-IgG	9/76 (11,8%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,89; 10,23] p=0,0650	2,78 [0,89; 8,69] p=0,0780	7,60% [-0,70%; 15,90%] p=0,0743	2,60 [0,80; 8,44] p=0,1120
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4412								
Hochrisiko	6/74 (8,1%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	6,53 [0,77; 55,63] p=0,0515	6,08 [0,75; 49,29] p=0,0909	6,80% [0,00%; 13,50%] p=0,0488	6,11 [0,74; 50,77] p=0,0938
Standardrisiko	13/262 (5,0%)	NA [NA; NA]	8/262 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,68; 4,07] p=0,2659	1,63 [0,69; 3,85] p=0,2707	1,90% [-1,40%; 5,30%] p=0,2649	1,38 [0,57; 3,33] p=0,4746
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [22,77; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-0,20%; 40,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6598								

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 0	16/218 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,88 [1,10; 7,50] p=0,0244	2,74 [1,09; 6,87] p=0,0317	4,70% [0,60%; 8,70%] p=0,0243	2,43 [0,95; 6,21] p=0,0637
ECOG-PS ≥1	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,46; 7,73] p=0,3694	1,85 [0,47; 7,24] p=0,3769	2,10% [-2,40%; 6,50%] p=0,3623	1,59 [0,40; 6,34] p=0,5146
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9644								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,34; 12,91] p=0,4113	2,07 [0,35; 12,09] p=0,4204	1,90% [-2,80%; 6,60%] p=0,4344	1,66 [0,28; 9,97] p=0,5776
>65 bis 85 kg	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,69; 9,72] p=0,1475	2,50 [0,69; 9,06] p=0,1632	3,10% [-0,90%; 7,10%] p=0,1307	2,29 [0,62; 8,47] p=0,2136
>85 kg	10/95 (10,5%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,76; 8,28] p=0,1241	2,34 [0,76; 7,20] p=0,1374	6,00% [-1,50%; 13,60%] p=0,1161	2,02 [0,63; 6,42] p=0,2365
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4599								
<60 ml/min	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	11/146 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,58 [1,21; 25,66] p=0,0139	5,24 [1,18; 23,20] p=0,0293	6,10% [1,40%; 10,80%] p=0,0113	4,58 [1,01; 20,68] p=0,0478
≥90 ml/min	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/181 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,64; 4,43] p=0,2927	1,64 [0,65; 4,12] p=0,2975	2,50% [-2,10%; 7,00%] p=0,2934	1,49 [0,58; 3,85] p=0,4082
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9863								

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
normal	18/309 (5,8%)	NA [NA; NA]	9/300 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,88; 4,53] p=0,0906	1,94 [0,89; 4,25] p=0,0972	2,80% [-0,40%; 6,10%] p=0,0882	1,70 [0,77; 3,79] p=0,1927
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9997								
Europa	22/317 (6,9%)	NA [NA; NA]	9/309 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,13; 5,49] p=0,0203	2,38 [1,11; 5,09] p=0,0251	4,00% [0,70%; 7,40%] p=0,0191	2,12 [0,97; 4,60] p=0,0582
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	23/351 (6,6%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,10; 4,98] p=0,0226	2,28 [1,09; 4,75] p=0,0278	3,70% [0,50%; 6,80%] p=0,0221	2,08 [0,99; 4,39] p=0,0531
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5837								
männlich	14/209 (6,7%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,00; 8,00] p=0,0418	2,71 [0,99; 7,38] p=0,0516	4,20% [0,20%; 8,20%] p=0,0390	2,48 [0,89; 6,88] p=0,0818
weiblich	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,62; 5,80] p=0,2567	1,84 [0,63; 5,35] p=0,2642	2,90% [-2,10%; 7,90%] p=0,2562	1,57 [0,53; 4,70] p=0,4172
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5819								
<65 Jahre	19/258 (7,4%)	NA [NA; NA]	9/260 (3,5%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,98; 5,00] p=0,0497	2,13 [0,98; 4,61] p=0,0560	3,90% [0,00%; 7,80%] p=0,0490	1,84 [0,83; 4,07] p=0,1322

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 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,87 [0,42; 35,28] p=0,1998	3,74 [0,43; 32,83] p=0,2337	3,20% [-1,50%; 7,80%] p=0,1880	3,66 [0,41; 32,78] p=0,2455
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8315								
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	18/205 (8,8%)	NA [NA; NA]	9/207 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,93; 4,83] p=0,0694	2,02 [0,93; 4,39] p=0,0760	4,40% [-0,30%; 9,20%] p=0,0684	1,72 [0,77; 3,82] p=0,1856
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,87 [0,42; 35,28] p=0,1998	3,74 [0,43; 32,83] p=0,2337	3,20% [-1,50%; 7,80%] p=0,1880	3,66 [0,41; 32,78] p=0,2455
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9895								
weiß	22/326 (6,7%)	NA [NA; NA]	10/318 (3,1%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,04; 4,79] p=0,0355	2,15 [1,03; 4,46] p=0,0407	3,60% [0,30%; 6,90%] p=0,0340	1,92 [0,91; 4,06] p=0,0867
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0465								
Stadium I	5/183 (2,7%)	NA [NA; NA]	7/176 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,21; 2,18] p=0,5124	0,69 [0,22; 2,12] p=0,5144	-1,20% [-5,00%; 2,50%] p=0,5130	0,63 [0,20; 1,97] p=0,4239

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	12/114 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [1,53; 32,01] p=0,0042	6,37 [1,46; 27,84] p=0,0139	8,90% [2,80%; 14,90%] p=0,0042	5,54 [1,24; 24,74] p=0,0250
Stadium III	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	6,00 [0,70; 51,74] p=0,0691	5,44 [0,68; 43,64] p=0,1105	9,10% [-0,20%; 18,30%] p=0,0551	4,69 [0,56; 39,01] p=0,1525
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8977								
IgG	11/202 (5,4%)	NA [NA; NA]	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,55 [0,80; 8,15] p=0,1036	2,46 [0,80; 7,60] p=0,1167	3,20% [-0,60%; 7,00%] p=0,0944	2,09 [0,67; 6,58] p=0,2062
Nicht-IgG	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,77; 9,15] p=0,1135	2,47 [0,77; 7,90] p=0,1264	6,30% [-1,70%; 14,30%] p=0,1252	2,32 [0,70; 7,72] p=0,1687
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3071								
Hochrisiko	7/74 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	7,73 [0,93; 64,49] p=0,0283	7,09 [0,90; 56,25] p=0,0636	8,10% [1,00%; 15,30%] p=0,0260	7,25 [0,89; 58,99] p=0,0638
Standardrisiko	13/262 (5,0%)	NA [NA; NA]	9/262 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,62; 3,50] p=0,3841	1,44 [0,63; 3,32] p=0,3866	1,50% [-1,90%; 5,00%] p=0,3832	1,24 [0,53; 2,91] p=0,6156
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [22,77; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-0,20%; 40,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3552								

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 0	17/218 (7,8%)	NA [NA; NA]	6/224 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,19; 7,95] p=0,0155	2,91 [1,17; 7,25] p=0,0216	5,10% [1,00%; 9,30%] p=0,0154	2,63 [1,03; 6,66] p=0,0421
ECOG-PS ≥1	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,39; 5,10] p=0,6041	1,39 [0,40; 4,80] p=0,6053	1,30% [-3,50%; 6,00%] p=0,6010	1,20 [0,34; 4,25] p=0,7807
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7564								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,27; 7,08] p=0,6894	1,38 [0,28; 6,66] p=0,6898	1,00% [-4,00%; 6,00%] p=0,6957	1,17 [0,23; 5,78] p=0,8522
>65 bis 85 kg	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,59; 8,76] p=0,2185	2,22 [0,60; 8,22] p=0,2317	2,50% [-1,40%; 6,40%] p=0,2014	2,03 [0,54; 7,66] p=0,2949
>85 kg	12/95 (12,6%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,07 [0,95; 9,91] p=0,0509	2,81 [0,94; 8,39] p=0,0641	8,10% [0,20%; 16,10%] p=0,0448	2,46 [0,79; 7,63] p=0,1192
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6343								
<60 ml/min	0/31 (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=0,9984
60 bis <90 ml/min	10/146 (6,8%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,04 [1,08; 23,41] p=0,0232	4,76 [1,06; 21,34] p=0,0415	5,40% [0,90%; 10,00%] p=0,0198	4,28 [0,94; 19,53] p=0,0607
≥90 ml/min	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	7/181 (3,9%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,78; 5,16] p=0,1415	1,93 [0,79; 4,73] p=0,1493	3,60% [-1,20%; 8,40%] p=0,1421	1,77 [0,70; 4,43] p=0,2240

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 - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9857								
normal	19/309 (6,1%)	NA [NA; NA]	10/300 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,87; 4,16] p=0,1031	1,84 [0,87; 3,90] p=0,1091	2,80% [-0,50%; 6,20%] p=0,1007	1,64 [0,76; 3,53] p=0,2056
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9997								
Europa	23/317 (7,3%)	NA [NA; NA]	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	2,34 [1,09; 5,00] p=0,0246	2,24 [1,08; 4,63] p=0,0292	4,00% [0,50%; 7,50%] p=0,0232	2,01 [0,96; 4,23] p=0,0650
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (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 – SMQ Opportunistische Infektionen

Tabelle 4-30 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	16/347 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,63; 2,43] p=0,5330	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5337	1,00% [-2,20%; 4,30%] p=0,5327	1,11 [0,58; 2,15] p=0,7496
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3028								
männlich	8/209 (3,8%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,32; 2,26] p=0,7497	0,86 [0,34; 2,18] p=0,7496	-0,60% [-4,50%; 3,20%] p=0,7496	0,78 [0,30; 2,04] p=0,6171
weiblich	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,69; 4,76] p=0,2179	1,75 [0,71; 4,32] p=0,2242	3,60% [-2,10%; 9,40%] p=0,2171	1,65 [0,65; 4,20] p=0,2909
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3999								
<65 Jahre	11/258 (4,3%)	NA [NA; NA]	11/260 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,43; 2,37] p=0,9852	1,01 [0,45; 2,28] p=0,9852	0,00% [-3,40%; 3,50%] p=0,9852	0,90 [0,39; 2,07] p=0,7974
≥65 Jahre	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,56; 5,47] p=0,3265	1,68 [0,59; 4,83] p=0,3323	3,90% [-3,80%; 11,70%] p=0,3201	1,67 [0,56; 4,99] p=0,3576
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6977								

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
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,42] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,57] p=1,0000	0,00% [-5,20%; 5,20%] p=1,0000	0,75 [0,05; 12,10] p=0,8422
50 bis <65 Jahre	10/205 (4,9%)	NA [NA; NA]	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,41; 2,48] p=0,9823	1,01 [0,43; 2,37] p=0,9822	0,00% [-4,10%; 4,20%] p=0,9822	0,91 [0,38; 2,18] p=0,8244
≥65 Jahre	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,56; 5,47] p=0,3265	1,68 [0,59; 4,83] p=0,3323	3,90% [-3,80%; 11,70%] p=0,3201	1,67 [0,56; 4,99] p=0,3576
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3067								
weiß	18/326 (5,5%)	NA [NA; NA]	12/318 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,71; 3,15] p=0,2930	1,46 [0,72; 2,99] p=0,2960	1,70% [-1,50%; 5,00%] p=0,2912	1,36 [0,66; 2,83] p=0,4058
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,09; 3,25] p=0,5034	0,58 [0,12; 2,90] p=0,5075	-5,80% [-22,20%; 10,70%] p=0,4900	0,50 [0,09; 2,76] p=0,4294
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0640								
Stadium I	7/183 (3,8%)	NA [NA; NA]	11/176 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,23; 1,58] p=0,2933	0,61 [0,24; 1,54] p=0,2980	-2,40% [-7,00%; 2,10%] p=0,2940	0,57 [0,22; 1,46] p=0,2391
Stadium II	9/114 (7,9%)	NA [NA; NA]	1/121 (0,8%)	NA [NA; NA]	10,29 [1,28; 82,54] p=0,0074	9,55 [1,23; 74,21] p=0,0310	7,10% [1,90%; 12,30%] p=0,0078	8,24 [1,04; 65,19] p=0,0457
Stadium III	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,21; 3,81] p=0,8867	0,91 [0,24; 3,43] p=0,8862	-0,80% [-11,10%;] p=0,8985	0,91 [0,23; 3,65] p=0,8985

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
							9,60%] p=0,8864	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1397								
IgG	12/202 (5,9%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,39; 2,03] p=0,7814	0,90 [0,41; 1,94] p=0,7812	-0,70% [-5,60%; 4,20%] p=0,7817	0,81 [0,36; 1,80] p=0,6056
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,17 [0,56; 47,23] p=0,1082	4,95 [0,56; 43,35] p=0,1488	4,20% [-1,20%; 9,60%] p=0,1297	4,60 [0,51; 41,17] p=0,1727
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9707								
Hochrisiko	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,33; 4,99] p=0,7163	1,27 [0,35; 4,53] p=0,7161	1,40% [-6,20%; 9,10%] p=0,7154	1,11 [0,29; 4,20] p=0,8745
Standardrisiko	13/262 (5,0%)	NA [NA; NA]	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,49; 2,43] p=0,8378	1,08 [0,50; 2,33] p=0,8377	0,40% [-3,30%; 4,00%] p=0,8376	1,00 [0,46; 2,19] p=0,9957
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5303								
ECOG-PS 0	10/218 (4,6%)	NA [NA; NA]	10/224 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,42; 2,52] p=0,9505	1,03 [0,44; 2,42] p=0,9505	0,10% [-3,80%; 4,00%] p=0,9505	0,91 [0,38; 2,20] p=0,8378
ECOG-PS ≥1	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,56; 4,50] p=0,3841	1,54 [0,58; 4,12] p=0,3878	2,60% [-3,20%;	1,49 [0,54; 4,10] p=0,4412

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
							8,50% p=0,3787	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5461								
≤65 kg	4/82 (4,9%)	NA [NA; NA]	6/113 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,25; 3,35] p=0,8930	0,92 [0,27; 3,15] p=0,8928	-0,40% [-6,70%; 5,80%] p=0,8920	0,83 [0,23; 2,96] p=0,7784
>65 bis 85 kg	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,64; 5,57] p=0,2424	1,83 [0,65; 5,16] p=0,2505	2,90% [-1,80%; 7,60%] p=0,2287	1,80 [0,62; 5,17] p=0,2779
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,34] p=0,9157	0,94 [0,28; 3,13] p=0,9155	-0,40% [-6,90%; 6,20%] p=0,9156	0,78 [0,23; 2,71] p=0,6986
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8636								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,15; 20,95] p=0,6403	1,74 [0,17; 18,16] p=0,6426	2,70% [-8,50%; 14,00%] p=0,6307	1,71 [0,15; 18,85] p=0,6623
60 bis <90 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,50; 4,87] p=0,4473	1,52 [0,51; 4,54] p=0,4504	1,90% [-2,90%; 6,70%] p=0,4438	1,40 [0,46; 4,28] p=0,5570
≥90 ml/min	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,42; 2,57] p=0,9278	1,04 [0,44; 2,44] p=0,9277	0,20% [-4,60%; 5,00%] p=0,9277	0,96 [0,40; 2,32] p=0,9334
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -S MQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8402								
normal	16/309 (5,2%)	NA [NA; NA]	12/300 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,61; 2,82] p=0,4881	1,29 [0,62; 2,69] p=0,4891	1,20% [-2,10%;	1,19 [0,56; 2,51] p=0,6575

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
							4,50% p=0,4868	
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,27; 4,84] p=0,8682	1,12 [0,30; 4,20] p=0,8676	1,00% [-10,90%; 12,90%] p=0,8679	1,05 [0,26; 4,20] p=0,9454
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9245								
Europa	19/317 (6,0%)	NA [NA; NA]	15/309 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,62; 2,51] p=0,5298	1,24 [0,64; 2,39] p=0,5304	1,10% [-2,40%; 4,70%] p=0,5288	1,14 [0,58; 2,25] p=0,7012
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,65] p=0,9368	1,12 [0,07; 17,19] p=0,9364	0,30% [-7,30%; 7,90%] p=0,9366	1,06 [0,07; 16,92] p=0,9686
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	9/347 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,55; 3,15] p=0,5340	1,31 [0,56; 3,07] p=0,5361	0,80% [-1,70%; 3,40%] p=0,5348	1,16 [0,49; 2,76] p=0,7382
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2857								
männlich	4/209 (1,9%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,20; 2,90] p=0,6978	0,77 [0,21; 2,84] p=0,6983	-0,60% [-3,40%; 2,30%] p=0,6980	0,69 [0,18; 2,57] p=0,5776
weiblich	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,62; 7,15] p=0,2245	2,04 [0,63; 6,63] p=0,2347	2,90% [-1,80%; 7,50%] p=0,2241	1,91 [0,57; 6,35] p=0,2912
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9078								

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 Jahre	5/258 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/260 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,34; 4,76] p=0,7281	1,26 [0,34; 4,64] p=0,7285	0,40% [-1,90%; 2,70%] p=0,7280	1,08 [0,29; 4,03] p=0,9097
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6333	1,31 [0,43; 3,97] p=0,6337	1,80% [-5,50%; 9,00%] p=0,6308	1,27 [0,40; 4,00] p=0,6839
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9354								
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	4/205 (2,0%)	NA [NA; NA]	4/207 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,25; 4,09] p=0,9890	1,01 [0,26; 3,98] p=0,9889	0,00% [-2,60%; 2,70%] p=0,9889	0,87 [0,22; 3,49] p=0,8453
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6333	1,31 [0,43; 3,97] p=0,6337	1,80% [-5,50%; 9,00%] p=0,6308	1,27 [0,40; 4,00] p=0,6839
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8710								
weiß	10/326 (3,1%)	NA [NA; NA]	7/318 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,53; 3,74] p=0,4933	1,39 [0,54; 3,62] p=0,4952	0,90% [-1,60%; 3,30%] p=0,4920	1,28 [0,49; 3,38] p=0,6125
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,15; 9,00] p=0,8784	1,16 [0,18; 7,64] p=0,8774	1,10% [-13,00%; 15,20%] p=0,8779	1,02 [0,14; 7,27] p=0,9841
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4919								

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 I	5/183 (2,7%)	NA [NA; NA]	5/176 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,27; 3,38] p=0,9502	0,96 [0,28; 3,27] p=0,9501	-0,10% [-3,50%; 3,30%] p=0,9501	0,89 [0,26; 3,09] p=0,8597
Stadium II	6/114 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/121 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [1,20%; 9,40%] p=0,0118	NA [NA; NA] NA
Stadium III	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,21 [0,02; 1,97] p=0,1385	0,23 [0,03; 1,96] p=0,1777	-6,30% [-14,80%; 2,20%] p=0,1440	0,22 [0,02; 1,96] p=0,1737
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9895								
IgG	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,18; 1,71] p=0,2947	0,56 [0,19; 1,68] p=0,3012	-1,90% [-5,60%; 1,70%] p=0,3006	0,49 [0,16; 1,50] p=0,2103
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [-0,40%; 8,30%] p=0,0772	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8376								
Hochrisiko	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	3/75 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,11] p=0,6613	0,68 [0,12; 3,93] p=0,6624	-1,30% [-7,10%; 4,50%] p=0,6596	0,66 [0,11; 3,96] p=0,6501
Standardrisiko	8/262 (3,1%)	NA [NA; NA]	6/262 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,46; 3,93] p=0,5883	1,33 [0,47; 3,79] p=0,5893	0,80% [-2,00%; 3,50%] p=0,5878	1,19 [0,41; 3,43] p=0,7483
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%;	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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=0,1287	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8774								
ECOG-PS 0	6/218 (2,8%)	NA [NA; NA]	5/224 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,37; 4,12] p=0,7259	1,23 [0,38; 3,98] p=0,7261	0,50% [-2,40%; 3,40%] p=0,7259	1,08 [0,33; 3,53] p=0,9035
ECOG-PS ≥1	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,39; 5,10] p=0,6041	1,39 [0,40; 4,80] p=0,6053	1,30% [-3,50%; 6,00%] p=0,6010	1,31 [0,37; 4,64] p=0,6779
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9328								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,05; 14,56] p=0,9214	0,87 [0,06; 13,27] p=0,9208	-0,50% [-9,90%; 9,00%] p=0,9211	0,89 [0,06; 14,15] p=0,9312
60 bis <90 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,40; 5,24] p=0,5728	1,43 [0,41; 4,95] p=0,5744	1,20% [-3,00%; 5,50%] p=0,5703	1,27 [0,36; 4,51] p=0,7109
≥90 ml/min	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,35; 4,96] p=0,6913	1,30 [0,35; 4,76] p=0,6918	0,70% [-2,60%; 3,90%] p=0,6916	1,21 [0,32; 4,49] p=0,7809
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4519								
normal	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/300 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,59; 4,57] p=0,3407	1,62 [0,60; 4,40] p=0,3453	1,20% [-1,30%; 3,80%] p=0,3383	1,47 [0,53; 4,05] p=0,4578
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,12; 4,62] p=0,7416	0,75 [0,13; 4,25] p=0,7414	-1,60% [-11,10%; 7,90%] p=0,6644	0,67 [0,11; 4,04] p=0,6644

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
							7,90% p=0,7381	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	12/317 (3,8%)	NA [NA; NA]	9/309 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,55; 3,16] p=0,5446	1,30 [0,56; 3,04] p=0,5455	0,90% [-1,90%; 3,70%] p=0,5435	1,19 [0,50; 2,82] p=0,7002
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	13/351 (3,7%)	NA [NA; NA]	7/347 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,73; 4,69] p=0,1867	1,82 [0,74; 4,51] p=0,1935	1,70% [-0,80%; 4,10%] p=0,1853	1,60 [0,64; 4,03] p=0,3142
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9182								
männlich	6/209 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,48; 7,95] p=0,3378	1,93 [0,49; 7,63] p=0,3465	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3341	1,76 [0,44; 7,05] p=0,4244
weiblich	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,52; 6,39] p=0,3390	1,79 [0,54; 5,97] p=0,3456	2,20% [-2,30%; 6,60%] p=0,3388	1,64 [0,48; 5,62] p=0,4290
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6362								
<65 Jahre	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	3/260 (1,2%)	NA [NA; NA]	2,39 [0,61; 9,34] p=0,1976	2,35 [0,61; 8,99] p=0,2116	1,60% [-0,80%; 3,90%] p=0,1971	2,05 [0,53; 7,93] p=0,3002

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 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,39; 5,25] p=0,5884	1,40 [0,41; 4,80] p=0,5896	1,90% [-4,80%; 8,50%] p=0,5851	1,36 [0,38; 4,82] p=0,6342
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9567								
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	6/205 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,51; 8,31] p=0,3056	2,02 [0,51; 7,97] p=0,3155	1,50% [-1,30%; 4,30%] p=0,3051	1,77 [0,44; 7,09] p=0,4201
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,39; 5,25] p=0,5884	1,40 [0,41; 4,80] p=0,5896	1,90% [-4,80%; 8,50%] p=0,5851	1,36 [0,38; 4,82] p=0,6342
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8422								
weiß	11/326 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/318 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,66; 4,97] p=0,2395	1,79 [0,67; 4,78] p=0,2463	1,50% [-1,00%; 4,00%] p=0,2370	1,65 [0,61; 4,47] p=0,3240
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,21; 28,58] p=0,4707	2,32 [0,22; 24,09] p=0,4809	4,60% [-8,00%; 17,10%] p=0,4767	1,98 [0,18; 21,98] p=0,5768
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9705								
Stadium I	6/183 (3,3%)	NA [NA; NA]	5/176 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,35; 3,87] p=0,8101	1,15 [0,36; 3,71] p=0,8100	0,40% [-3,10%; 4,00%] p=0,8096	1,07 [0,33; 3,52] p=0,9066

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	5/114 (4,4%)	NA [NA; NA]	0/121 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,60%; 8,10%] p=0,0222	NA [NA; NA] NA
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,12; 6,67] p=0,9214	0,91 [0,13; 6,20] p=0,9210	-0,40% [-7,90%; 7,10%] p=0,9212	0,92 [0,13; 6,51] p=0,9312
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9900								
IgG	8/202 (4,0%)	NA [NA; NA]	6/181 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,41; 3,54] p=0,7372	1,20 [0,42; 3,38] p=0,7372	0,60% [-3,10%; 4,40%] p=0,7356	1,06 [0,37; 3,07] p=0,9112
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60% [-1,00%; 6,20%] p=0,1518	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6150								
Hochrisiko	1/74 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,64] p=0,5689	0,51 [0,05; 5,47] p=0,5755	-1,30% [-5,80%; 3,20%] p=0,5664	0,49 [0,04; 5,41] p=0,5610
Standardrisiko	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/262 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,69; 6,05] p=0,1907	2,00 [0,69; 5,77] p=0,1999	1,90% [-0,90%; 4,80%] p=0,1895	1,80 [0,61; 5,27] p=0,2840
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6997								

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 0	6/218 (2,8%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,43; 5,59] p=0,4950	1,54 [0,44; 5,39] p=0,4980	1,00% [-1,80%; 3,70%] p=0,4955	1,34 [0,38; 4,75] p=0,6523
ECOG-PS ≥1	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,56; 8,79] p=0,2448	2,16 [0,57; 8,16] p=0,2571	2,80% [-1,80%; 7,50%] p=0,2362	2,04 [0,53; 7,92] p=0,3001
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5654								
normal	11/309 (3,6%)	NA [NA; NA]	5/300 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,18 [0,75; 6,34] p=0,1445	2,14 [0,75; 6,07] p=0,1547	1,90% [-0,60%; 4,40%] p=0,1414	1,94 [0,67; 5,59] p=0,2202
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,15; 8,36] p=0,9088	1,12 [0,17; 7,60] p=0,9084	0,50% [-8,10%; 9,20%] p=0,9086	1,01 [0,14; 7,18] p=0,9922
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9903								
Europa	12/317 (3,8%)	NA [NA; NA]	7/309 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,66; 4,37] p=0,2681	1,67 [0,67; 4,19] p=0,2734	1,50% [-1,20%; 4,20%] p=0,2657	1,53 [0,60; 3,88] p=0,3747
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,60%] p=0,3101	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation VirusinfektionTabelle 4-31 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	191/351 (54,4%)	34,30 [32,03; 37,75]	152/347 (43,8%)	36,30 [33,77; 42,65]	1,53 [1,14; 2,06] p=0,0051	1,24 [1,07; 1,45] p=0,0054	10,60% [3,20%; 18,00%] p=0,0048	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5812
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7786								
männlich	112/209 (53,6%)	34,23 [31,44; 39,59]	91/202 (45,0%)	36,27 [31,67; 44,35]	1,41 [0,95; 2,08] p=0,0838	1,19 [0,98; 1,45] p=0,0854	8,50% [-1,10%; 18,20%] p=0,0823	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7885
weiblich	79/142 (55,6%)	35,02 [31,28; 41,56]	61/145 (42,1%)	36,30 [32,56; NA]	1,73 [1,08; 2,75] p=0,0218	1,32 [1,04; 1,68] p=0,0230	13,60% [2,10%; 25,00%] p=0,0203	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5487
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7633								
<65 Jahre	145/258 (56,2%)	34,23 [31,80; 38,41]	113/260 (43,5%)	36,30 [34,17; 42,65]	1,67 [1,18; 2,36] p=0,0038	1,29 [1,08; 1,54] p=0,0041	12,70% [4,20%; 21,30%] p=0,0035	1,08 [0,84; 1,38] p=0,5464
≥65 Jahre	46/93 (49,5%)	35,02 [31,08; 44,35]	39/87 (44,8%)	35,55 [27,04; NA]	1,21 [0,67; 2,17] p=0,5348	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5348	4,60% [-9,90%; 19,20%] p=0,5331	1,00 [0,66; 1,54] p=0,9825
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7970								

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
<50 Jahre	28/53 (52,8%)	34,00 [29,27; NA]	23/53 (43,4%)	32,59 [28,39; NA]	1,46 [0,68; 3,14] p=0,3334	1,22 [0,82; 1,81] p=0,3340	9,40% [-9,50%; 28,40%] p=0,3289	0,93 [0,53; 1,61] p=0,7812
50 bis <65 Jahre	117/205 (57,1%)	34,30 [31,15; 39,92]	90/207 (43,5%)	36,40 [34,56; 43,30]	1,73 [1,17; 2,55] p=0,0058	1,31 [1,08; 1,60] p=0,0064	13,60% [4,00%; 23,20%] p=0,0053	1,12 [0,85; 1,48] p=0,4129
≥65 Jahre	46/93 (49,5%)	35,02 [31,08; 44,35]	39/87 (44,8%)	35,55 [27,04; NA]	1,21 [0,67; 2,17] p=0,5348	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5348	4,60% [-9,90%; 19,20%] p=0,5331	1,00 [0,66; 1,54] p=0,9825
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1357								
weiß	183/326 (56,1%)	33,68 [31,70; 36,57]	140/318 (44,0%)	36,37 [33,64; 42,65]	1,63 [1,19; 2,22] p=0,0021	1,27 [1,09; 1,49] p=0,0024	12,10% [4,40%; 19,80%] p=0,0020	1,11 [0,89; 1,38] p=0,3598
andere	8/25 (32,0%)	NA [36,63; NA]	12/29 (41,4%)	36,07 [15,87; NA]	0,67 [0,22; 2,04] p=0,4808	0,77 [0,38; 1,58] p=0,4823	-9,40% [-35,00%; 16,20%] p=0,4728	0,56 [0,23; 1,39] p=0,2141
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2808								
Stadium I	98/183 (53,6%)	36,34 [32,49; 42,32]	88/176 (50,0%)	35,55 [32,53; 41,46]	1,15 [0,76; 1,75] p=0,5014	1,07 [0,88; 1,31] p=0,5014	3,60% [-6,80%; 13,90%] p=0,5005	0,91 [0,68; 1,22] p=0,5320
Stadium II	64/114 (56,1%)	34,30 [28,58; 37,98]	45/121 (37,2%)	42,12 [31,80; NA]	2,16 [1,28; 3,64] p=0,0037	1,51 [1,14; 2,00] p=0,0043	19,00% [6,40%; 31,50%] p=0,0030	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1211
Stadium III	29/54 (53,7%)	31,87 [28,65; 42,65]	19/49 (38,8%)	42,02 [19,48; NA]	1,83 [0,83; 4,02] p=0,1312	1,39 [0,90; 2,13] p=0,1379	14,90% [-4,10%;	1,11 [0,62; 1,99] p=0,7167

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
							34,00%] p=0,1246	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5295								
IgG	112/202 (55,4%)	33,68 [31,28; 38,41]	81/181 (44,8%)	34,99 [31,67; 41,46]	1,54 [1,03; 2,30] p=0,0369	1,24 [1,01; 1,52] p=0,0392	10,70% [0,70%; 20,70%] p=0,0356	0,96 [0,72; 1,28] p=0,7771
Nicht-IgG	38/76 (50,0%)	37,98 [31,31; NA]	37/94 (39,4%)	42,02 [31,80; NA]	1,54 [0,84; 2,84] p=0,1661	1,27 [0,91; 1,78] p=0,1640	10,60% [-4,30%; 25,60%] p=0,1635	1,15 [0,73; 1,81] p=0,5500
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytopenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5474								
Hochrisiko	36/74 (48,6%)	35,02 [31,15; NA]	28/75 (37,3%)	37,59 [30,85; NA]	1,59 [0,83; 3,06] p=0,1644	1,30 [0,90; 1,90] p=0,1667	11,30% [-4,50%; 27,10%] p=0,1603	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4944
Standardrisiko	146/262 (55,7%)	34,30 [31,80; 39,59]	118/262 (45,0%)	36,37 [33,77; 43,30]	1,54 [1,09; 2,17] p=0,0145	1,24 [1,04; 1,47] p=0,0152	10,70% [2,20%; 19,20%] p=0,0139	1,05 [0,83; 1,34] p=0,6672
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	26,22 [12,91; NA]	6/10 (60,0%)	31,44 [10,35; 32,89]	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	1,00 [0,52; 1,92] p=1,0000	0,00% [-39,20%; 39,20%] p=1,0000	0,72 [0,25; 2,05] p=0,5374
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2151								
ECOG-PS 0	113/218 (51,8%)	36,07 [32,26; 42,12]	99/224 (44,2%)	36,40 [33,64; 43,30]	1,36 [0,94; 1,98] p=0,1084	1,17 [0,96; 1,43] p=0,1091	7,60% [-1,70%; 16,90%] p=0,1070	0,95 [0,72; 1,25] p=0,7121
ECOG-PS ≥1	78/133 (58,6%)	32,76 [30,00; 37,42]	53/123 (43,1%)	35,55 [31,67; NA]	1,87 [1,14; 3,08] p=0,0130	1,36 [1,06; 1,75] p=0,0149	15,60% [3,40%;	1,27 [0,90; 1,81] p=0,1740

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
							27,70%] p=0,0118	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1189								
≤65 kg	45/82 (54,9%)	36,57 [31,31; 44,26]	37/113 (32,7%)	NA [35,55; NA]	2,50 [1,39; 4,49] p=0,0020	1,68 [1,21; 2,33] p=0,0021	22,10% [8,30%; 36,00%] p=0,0017	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2314
>65 bis 85 kg	95/174 (54,6%)	32,82 [30,78; 37,75]	67/145 (46,2%)	34,99 [32,13; 42,12]	1,40 [0,90; 2,18] p=0,1362	1,18 [0,95; 1,48] p=0,1404	8,40% [-2,60%; 19,40%] p=0,1342	1,13 [0,82; 1,54] p=0,4596
>85 kg	51/95 (53,7%)	35,15 [31,15; NA]	48/89 (53,9%)	32,59 [25,00; 42,65]	0,99 [0,55; 1,77] p=0,9731	0,99 [0,76; 1,30] p=0,9731	-0,20% [-14,70%; 14,20%] p=0,9731	0,76 [0,51; 1,13] p=0,1694
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,1264								
<60 ml/min	18/31 (58,1%)	41,56 [27,07; 42,51]	7/27 (25,9%)	NA [25,20; NA]	3,96 [1,29; 12,10] p=0,0145	2,24 [1,11; 4,53] p=0,0248	32,10% [8,20%; 56,10%] p=0,0086	2,00 [0,83; 4,79] p=0,1219
60 bis <90 ml/min	85/146 (58,2%)	32,03 [30,55; 36,34]	57/139 (41,0%)	39,59 [32,13; NA]	2,00 [1,25; 3,21] p=0,0037	1,42 [1,11; 1,81] p=0,0046	17,20% [5,80%; 28,70%] p=0,0032	1,21 [0,86; 1,69] p=0,2692
≥90 ml/min	88/174 (50,6%)	36,63 [32,76; 47,28]	88/181 (48,6%)	35,02 [31,80; 39,13]	1,08 [0,71; 1,64] p=0,7129	1,04 [0,84; 1,28] p=0,7125	2,00% [-8,40%; 12,40%] p=0,7125	0,88 [0,66; 1,19] p=0,4128
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4401								
normal	169/309 (54,7%)	34,30 [31,87; 37,75]	135/300 (45,0%)	35,55 [32,56; 41,30]	1,48 [1,07; 2,03] p=0,0169	1,22 [1,03; 1,43] p=0,0176	9,70% [1,80%;	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8464

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
							17,60%] p=0,0163	
beeinträchtigt	22/42 (52,4%)	35,15 [21,26; NA]	17/47 (36,2%)	NA [33,64; NA]	1,94 [0,83; 4,54] p=0,1260	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1280	16,20% [-4,20%; 36,60%] p=0,1197	1,34 [0,71; 2,52] p=0,3680
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1079								
Europa	170/317 (53,6%)	34,30 [31,84; 37,98]	128/309 (41,4%)	39,13 [34,56; NA]	1,64 [1,19; 2,24] p=0,0023	1,29 [1,09; 1,53] p=0,0025	12,20% [4,40%; 20,00%] p=0,0021	1,13 [0,90; 1,42] p=0,2974
Australien	21/34 (61,8%)	34,23 [21,68; 44,35]	24/38 (63,2%)	31,84 [13,01; 36,40]	0,94 [0,36; 2,45] p=0,9036	0,98 [0,68; 1,40] p=0,9031	-1,40% [-23,80%; 21,00%] p=0,9030	0,69 [0,38; 1,25] p=0,2262
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	43/351 (12,3%)	NA [NA; NA]	26/347 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,03; 2,87] p=0,0359	1,63 [1,03; 2,60] p=0,0383	4,80% [0,30%; 9,20%] p=0,0349	1,43 [0,88; 2,32] p=0,1549
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2768								
männlich	23/209 (11,0%)	NA [NA; NA]	17/202 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,70; 2,60] p=0,3766	1,31 [0,72; 2,37] p=0,3780	2,60% [-3,10%; 8,30%] p=0,3746	1,16 [0,62; 2,16] p=0,6530
weiblich	20/142 (14,1%)	NA [NA; NA]	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,09; 5,65] p=0,0271	2,27 [1,07; 4,81] p=0,0327	7,90% [0,90%; 14,80%] p=0,0261	2,00 [0,91; 4,38] p=0,0858
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1462								

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 Jahre	28/258 (10,9%)	NA [NA; NA]	21/260 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,77; 2,51] p=0,2809	1,34 [0,78; 2,30] p=0,2827	2,80% [-2,30%; 7,80%] p=0,2801	1,15 [0,65; 2,02] p=0,6343
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,09; 9,09] p=0,0272	2,81 [1,06; 7,40] p=0,0369	10,40% [1,40%; 19,30%] p=0,0227	2,70 [0,98; 7,43] p=0,0543
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3155								
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,24; 4,23] p=1,0000	1,00 [0,26; 3,79] p=1,0000	0,00% [-10,10%; 10,10%] p=1,0000	0,91 [0,23; 3,65] p=0,8970
50 bis <65 Jahre	24/205 (11,7%)	NA [NA; NA]	17/207 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,85] p=0,2367	1,43 [0,79; 2,57] p=0,2393	3,50% [-2,30%; 9,30%] p=0,2356	1,20 [0,65; 2,24] p=0,5632
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	3,15 [1,09; 9,09] p=0,0272	2,81 [1,06; 7,40] p=0,0369	10,40% [1,40%; 19,30%] p=0,0227	2,70 [0,98; 7,43] p=0,0543
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1775								
weiß	42/326 (12,9%)	NA [NA; NA]	23/318 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,11; 3,23] p=0,0174	1,78 [1,10; 2,89] p=0,0195	5,70% [1,00%; 10,30%] p=0,0165	1,58 [0,95; 2,62] p=0,0792
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,04; 3,71] p=0,3792	0,39 [0,04; 3,49] p=0,3971	-6,30% [-19,80%; 7,10%] p=0,3564	0,33 [0,03; 3,17] p=0,3356
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0858								

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 I	13/183 (7,1%)	NA [NA; NA]	14/176 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,40; 1,94] p=0,7603	0,89 [0,43; 1,85] p=0,7601	-0,90% [-6,30%; 4,60%] p=0,7602	0,81 [0,38; 1,73] p=0,5869
Stadium II	20/114 (17,5%)	NA [NA; NA]	6/121 (5,0%)	NA [NA; NA]	4,08 [1,57; 10,57] p=0,0022	3,54 [1,47; 8,49] p=0,0047	12,60% [4,60%; 20,60%] p=0,0020	3,02 [1,21; 7,53] p=0,0176
Stadium III	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,54; 4,87] p=0,3824	1,51 [0,59; 3,85] p=0,3860	6,30% [-7,60%; 20,10%] p=0,3743	1,30 [0,47; 3,58] p=0,6138
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1443								
IgG	23/202 (11,4%)	NA [NA; NA]	14/181 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,76; 3,08] p=0,2278	1,47 [0,78; 2,77] p=0,2315	3,70% [-2,20%; 9,50%] p=0,2219	1,20 [0,62; 2,34] p=0,5846
Nicht-IgG	13/76 (17,1%)	NA [NA; NA]	5/94 (5,3%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,25; 10,82] p=0,0133	3,22 [1,20; 8,62] p=0,0202	11,80% [2,20%; 21,40%] p=0,0162	3,04 [1,08; 8,53] p=0,0347
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1488								
Hochrisiko	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	5,70 [1,21; 27,00] p=0,0153	5,07 [1,15; 22,35] p=0,0321	10,80% [2,20%; 19,40%] p=0,0134	4,90 [1,07; 22,39] p=0,0403
Standardrisiko	28/262 (10,7%)	NA [NA; NA]	24/262 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,67; 2,11] p=0,5593	1,17 [0,69; 1,96] p=0,5594	1,50% [-3,60%; 6,60%] p=0,5588	1,00 [0,58; 1,73] p=0,9860
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [16,43; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [9,50%;	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							57,20%] p=0,0062	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5656								
ECOG-PS 0	25/218 (11,5%)	NA [NA; NA]	14/224 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,98; 3,85] p=0,0534	1,83 [0,98; 3,44] p=0,0578	5,20% [-0,10%; 10,50%] p=0,0530	1,64 [0,85; 3,15] p=0,1388
ECOG-PS ≥1	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	12/123 (9,8%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,67; 3,15] p=0,3487	1,39 [0,70; 2,76] p=0,3512	3,80% [-4,10%; 11,60%] p=0,3443	1,19 [0,57; 2,48] p=0,6377
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1181								
≤65 kg	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,90 [0,70; 11,93] p=0,1266	2,76 [0,71; 10,70] p=0,1429	4,70% [-1,70%; 11,00%] p=0,1513	2,42 [0,60; 9,70] p=0,2113
>65 bis 85 kg	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	2,48 [1,07; 5,75] p=0,0302	2,29 [1,05; 4,99] p=0,0368	7,10% [0,90%; 13,30%] p=0,0238	2,11 [0,94; 4,75] p=0,0702
>85 kg	15/95 (15,8%)	NA [NA; NA]	15/89 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,42; 2,02] p=0,8455	0,94 [0,49; 1,80] p=0,8451	-1,10% [-11,80%; 9,60%] p=0,8452	0,78 [0,38; 1,60] p=0,4973
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0207								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,07; 2,36] p=0,3011	0,43 [0,09; 2,19] p=0,3137	-8,40% [-24,30%; 7,60%] p=0,3040	0,37 [0,07; 2,01] p=0,2472
60 bis <90 ml/min	22/146 (15,1%)	NA [NA; NA]	5/139 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,75 [1,75; 12,94] p=0,0010	4,19 [1,63; 10,75] p=0,0029	11,50% [4,90%;	3,73 [1,41; 9,84] p=0,0080

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
							18,00%] p=0,0006	
≥90 ml/min	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	17/181 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,59; 2,36] p=0,6342	1,16 [0,63; 2,16] p=0,6341	1,50% [-4,80%; 7,80%] p=0,6340	1,04 [0,54; 2,01] p=0,8997
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6294								
normal	36/309 (11,7%)	NA [NA; NA]	20/300 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,04; 3,27] p=0,0335	1,75 [1,04; 2,95] p=0,0364	5,00% [0,40%; 9,50%] p=0,0321	1,53 [0,89; 2,65] p=0,1274
beeinträchtigt	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,42; 4,45] p=0,6050	1,31 [0,48; 3,58] p=0,6041	3,90% [-10,90%; 18,70%] p=0,6046	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7554
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0217								
Europa	39/317 (12,3%)	NA [NA; NA]	18/309 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,27; 4,06] p=0,0049	2,11 [1,24; 3,61] p=0,0063	6,50% [2,00%; 10,90%] p=0,0044	1,90 [1,08; 3,32] p=0,0247
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,14; 1,84] p=0,2945	0,56 [0,18; 1,69] p=0,3031	-9,30% [-26,20%; 7,60%] p=0,2811	0,43 [0,13; 1,44] p=0,1686
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/351 (13,7%)	NA [NA; NA]	30/347 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,67 [1,03; 2,70] p=0,0363	1,58 [1,02; 2,43] p=0,0382	5,00% [0,40%; 9,70%] p=0,0351	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1595
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4714								

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	27/209 (12,9%)	NA [NA; NA]	19/202 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,77; 2,66] p=0,2594	1,37 [0,79; 2,39] p=0,2617	3,50% [-2,60%; 9,60%] p=0,2569	1,22 [0,68; 2,19] p=0,5120
weiblich	21/142 (14,8%)	NA [NA; NA]	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,98; 4,57] p=0,0530	1,95 [0,98; 3,89] p=0,0586	7,20% [-0,10%; 14,50%] p=0,0517	1,70 [0,82; 3,53] p=0,1545
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3963								
<65 Jahre	33/258 (12,8%)	NA [NA; NA]	23/260 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,86; 2,65] p=0,1487	1,45 [0,87; 2,39] p=0,1514	3,90% [-1,40%; 9,30%] p=0,1477	1,24 [0,73; 2,11] p=0,4310
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,85; 5,68] p=0,0990	2,00 [0,86; 4,68] p=0,1080	8,10% [-1,30%; 17,50%] p=0,0923	1,92 [0,78; 4,70] p=0,1555
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4182								
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,20; 3,10] p=0,7287	0,80 [0,23; 2,82] p=0,7282	-1,90% [-12,50%; 8,70%] p=0,7273	0,69 [0,18; 2,59] p=0,5852
50 bis <65 Jahre	29/205 (14,1%)	NA [NA; NA]	18/207 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,93; 3,23] p=0,0822	1,63 [0,93; 2,83] p=0,0860	5,50% [-0,70%; 11,60%] p=0,0810	1,39 [0,77; 2,51] p=0,2713
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,85; 5,68] p=0,0990	2,00 [0,86; 4,68] p=0,1080	8,10% [-1,30%; 17,50%] p=0,0923	1,92 [0,78; 4,70] p=0,1555
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3736								

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
weiß	47/326 (14,4%)	NA [NA; NA]	28/318 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,06; 2,87] p=0,0266	1,64 [1,05; 2,55] p=0,0287	5,60% [0,70%; 10,50%] p=0,0255	1,45 [0,91; 2,31] p=0,1227
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,60] p=0,6462	0,58 [0,06; 6,02] p=0,6482	-2,90% [-14,90%; 9,10%] p=0,6362	0,48 [0,04; 5,37] p=0,5545
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3121								
Stadium I	17/183 (9,3%)	NA [NA; NA]	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,50; 2,10] p=0,9481	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9481	0,20% [-5,80%; 6,20%] p=0,9480	0,92 [0,47; 1,83] p=0,8216
Stadium II	19/114 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/121 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,08; 5,76] p=0,0294	2,24 [1,06; 4,75] p=0,0352	9,20% [0,90%; 17,50%] p=0,0290	1,88 [0,85; 4,15] p=0,1204
Stadium III	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,82; 7,75] p=0,1025	2,18 [0,83; 5,74] p=0,1154	12,00% [-1,90%; 26,00%] p=0,0915	1,96 [0,69; 5,58] p=0,2069
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4983								
IgG	26/202 (12,9%)	NA [NA; NA]	16/181 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,79; 2,94] p=0,2080	1,46 [0,81; 2,63] p=0,2116	4,00% [-2,20%; 10,20%] p=0,2024	1,19 [0,64; 2,22] p=0,5832
Nicht-IgG	11/76 (14,5%)	NA [NA; NA]	7/94 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,77; 5,72] p=0,1399	1,94 [0,79; 4,77] p=0,1470	7,00% [-2,50%; 16,60%] p=0,1482	1,76 [0,68; 4,55] p=0,2421
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3960								

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	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,77 [0,83; 9,28] p=0,0881	2,53 [0,83; 7,72] p=0,1019	8,20% [-1,10%; 17,50%] p=0,0848	2,44 [0,77; 7,80] p=0,1312
Standardrisiko	33/262 (12,6%)	NA [NA; NA]	25/262 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,79; 2,37] p=0,2658	1,32 [0,81; 2,16] p=0,2674	3,10% [-2,30%; 8,40%] p=0,2647	1,14 [0,68; 1,91] p=0,6285
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [16,43; NA]	1/10 (10,0%)	NA [16,23; NA]	4,50 [0,44; 46,17] p=0,1898	3,33 [0,46; 24,44] p=0,2362	23,30% [-6,90%; 53,60%] p=0,1305	2,59 [0,30; 22,25] p=0,3850
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6088								
ECOG-PS 0	27/218 (12,4%)	NA [NA; NA]	16/224 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,96; 3,52] p=0,0633	1,73 [0,96; 3,13] p=0,0673	5,20% [-0,30%; 10,80%] p=0,0628	1,54 [0,83; 2,87] p=0,1690
ECOG-PS ≥1	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	14/123 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,71; 3,02] p=0,3061	1,39 [0,74; 2,60] p=0,3087	4,40% [-4,00%; 12,80%] p=0,3015	1,20 [0,61; 2,36] p=0,6000
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7277								
≤65 kg	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	5/113 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,50; 5,79] p=0,3887	1,65 [0,52; 5,23] p=0,3922	2,90% [-3,90%; 9,70%] p=0,4040	1,46 [0,44; 4,77] p=0,5355
>65 bis 85 kg	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,87; 3,95] p=0,1051	1,74 [0,88; 3,45] p=0,1115	5,60% [-1,00%; 12,30%] p=0,0957	1,58 [0,77; 3,24] p=0,2143
>85 kg	19/95 (20,0%)	NA [NA; NA]	14/89 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,63; 2,87] p=0,4518	1,27 [0,68; 2,38] p=0,4528	4,30% [-6,80%;]	1,09 [0,55; 2,18] p=0,7997

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
							15,30%] p=0,4485	
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0891								
<60 ml/min	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,10; 2,19] p=0,3343	0,52 [0,14; 1,99] p=0,3407	-8,80% [-26,80%; 9,10%] p=0,3350	0,42 [0,10; 1,79] p=0,2429
60 bis <90 ml/min	20/146 (13,7%)	NA [NA; NA]	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,22; 7,32] p=0,0127	2,72 [1,19; 6,23] p=0,0180	8,70% [2,00%; 15,30%] p=0,0108	2,40 [1,01; 5,67] p=0,0469
≥90 ml/min	25/174 (14,4%)	NA [NA; NA]	18/181 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,80; 2,90] p=0,2023	1,45 [0,82; 2,55] p=0,2050	4,40% [-2,40%; 11,20%] p=0,2020	1,29 [0,71; 2,37] p=0,4045
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6085								
normal	39/309 (12,6%)	NA [NA; NA]	25/300 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,94; 2,70] p=0,0848	1,51 [0,94; 2,44] p=0,0876	4,30% [-0,60%; 9,10%] p=0,0829	1,32 [0,80; 2,18] p=0,2785
beeinträchtigt	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,70; 7,49] p=0,1652	2,01 [0,73; 5,54] p=0,1746	10,80% [-4,40%; 26,00%] p=0,1647	1,83 [0,61; 5,47] p=0,2782
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0649								
Europa	40/317 (12,6%)	NA [NA; NA]	20/309 (6,5%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,19; 3,66] p=0,0091	1,95 [1,17; 3,26] p=0,0108	6,10% [1,60%; 10,70%] p=0,0084	1,75 [1,02; 3,00] p=0,0405
Australien	8/34 (23,5%)	NA [47,93; NA]	10/38 (26,3%)	NA [37,68; NA]	0,86 [0,29; 2,52] p=0,7866	0,89 [0,40; 2,00] p=0,7856	-2,80% [-22,80%;	0,61 [0,24; 1,57] p=0,3070

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
							17,20%] p=0,7846	

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

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NECTabelle 4-32 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	202/351 (57,5%)	8,05 [5,42; 10,94]	198/347 (57,1%)	6,87 [4,01; 9,96]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9010	1,01 [0,89; 1,15] p=0,9007	0,50% [-6,80%; 7,70%] p=0,9006	0,99 [0,81; 1,20] p=0,9115
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4724								
männlich	127/209 (60,8%)	6,37 [4,04; 10,61]	115/202 (56,9%)	6,11 [3,48; 10,58]	1,17 [0,79; 1,74] p=0,4302	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4304	3,80% [-5,70%; 13,30%] p=0,4293	1,03 [0,80; 1,32] p=0,8332
weiblich	75/142 (52,8%)	9,69 [4,63; NA]	83/145 (57,2%)	7,49 [3,52; 30,13]	0,84 [0,53; 1,33] p=0,4520	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4520	-4,40% [-15,90%; 7,10%] p=0,4508	0,89 [0,65; 1,22] p=0,4758
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6671								
<65 Jahre	145/258 (56,2%)	8,54 [5,32; 30,82]	148/260 (56,9%)	6,87 [4,01; 10,88]	0,97 [0,69; 1,38] p=0,8686	0,99 [0,85; 1,15] p=0,8684	-0,70% [-9,30%; 7,80%] p=0,8684	0,95 [0,75; 1,19] p=0,6447
≥65 Jahre	57/93 (61,3%)	6,11 [3,25; 9,69]	50/87 (57,5%)	4,83 [2,79; 30,13]	1,17 [0,65; 2,13] p=0,6030	1,07 [0,84; 1,36] p=0,6029	3,80% [-10,50%; 18,20%] p=0,6019	1,04 [0,71; 1,53] p=0,8192
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9060								

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
<50 Jahre	25/53 (47,2%)	NA [3,55; NA]	27/53 (50,9%)	10,88 [3,71; NA]	0,86 [0,40; 1,84] p=0,6989	0,93 [0,63; 1,37] p=0,6979	-3,80% [-22,80%; 15,20%] p=0,6974	0,92 [0,54; 1,59] p=0,7775
50 bis <65 Jahre	120/205 (58,5%)	8,05 [4,11; 19,22]	121/207 (58,5%)	5,98 [3,35; 10,12]	1,00 [0,68; 1,49] p=0,9865	1,00 [0,85; 1,18] p=0,9864	0,10% [-9,40%; 9,60%] p=0,9864	0,95 [0,74; 1,23] p=0,6978
≥65 Jahre	57/93 (61,3%)	6,11 [3,25; 9,69]	50/87 (57,5%)	4,83 [2,79; 30,13]	1,17 [0,65; 2,13] p=0,6030	1,07 [0,84; 1,36] p=0,6029	3,80% [-10,50%; 18,20%] p=0,6019	1,04 [0,71; 1,53] p=0,8192
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7912								
weiß	185/326 (56,7%)	8,48 [5,68; 16,82]	179/318 (56,3%)	7,16 [4,17; 10,74]	1,02 [0,75; 1,39] p=0,9065	1,01 [0,88; 1,15] p=0,9065	0,50% [-7,20%; 8,10%] p=0,9064	0,97 [0,79; 1,19] p=0,7728
andere	17/25 (68,0%)	3,78 [1,84; 7,39]	19/29 (65,5%)	4,14 [1,54; 7,49]	1,12 [0,36; 3,49] p=0,8484	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8466	2,50% [-22,70%; 27,70%] p=0,8467	1,10 [0,57; 2,12] p=0,7790
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9917								
Stadium I	111/183 (60,7%)	6,11 [3,68; 9,69]	107/176 (60,8%)	4,83 [3,02; 8,77]	0,99 [0,65; 1,52] p=0,9784	1,00 [0,84; 1,18] p=0,9784	-0,10% [-10,20%; 10,00%] p=0,9784	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8667
Stadium II	62/114 (54,4%)	10,15 [4,17; NA]	66/121 (54,5%)	8,74 [3,52; NA]	0,99 [0,59; 1,66] p=0,9805	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9804	-0,20% [-12,90%; 12,60%] p=0,9804	0,98 [0,69; 1,38] p=0,8966
Stadium III	29/54 (53,7%)	10,58 [4,11; NA]	25/49 (51,0%)	9,13 [3,02; NA]	1,11 [0,51; 2,42] p=0,7864	1,05 [0,73; 1,52] p=0,7858	2,70% [-16,60%;]	0,94 [0,55; 1,61] p=0,8360

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
							22,00% p=0,7853	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9634								
IgG	122/202 (60,4%)	7,36 [3,52; 12,88]	111/181 (61,3%)	5,13 [3,06; 9,13]	0,96 [0,64; 1,45] p=0,8525	0,98 [0,84; 1,16] p=0,8522	-0,90% [-10,70%; 8,90%] p=0,8523	0,95 [0,73; 1,23] p=0,6790
Nicht-IgG	37/76 (48,7%)	NA [4,63; NA]	46/94 (48,9%)	10,74 [3,58; NA]	0,99 [0,54; 1,81] p=0,9740	0,99 [0,73; 1,36] p=0,9739	-0,30% [-15,40%; 14,90%] p=0,9739	0,95 [0,61; 1,46] p=0,8107
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7290								
Hochrisiko	47/74 (63,5%)	3,61 [2,37; 8,51]	47/75 (62,7%)	7,49 [2,99; 13,44]	1,04 [0,53; 2,02] p=0,9150	1,01 [0,79; 1,30] p=0,9147	0,80% [-14,60%; 16,30%] p=0,9147	1,13 [0,76; 1,70] p=0,5475
Standardrisiko	147/262 (56,1%)	8,54 [5,52; 29,11]	146/262 (55,7%)	6,87 [3,71; 10,88]	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9300	1,01 [0,86; 1,17] p=0,9299	0,40% [-8,10%; 8,90%] p=0,9299	0,94 [0,75; 1,18] p=0,5832
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	17,97 [2,33; NA]	5/10 (50,0%)	NA [1,08; NA]	1,14 [0,23; 5,67] p=0,8728	1,07 [0,49; 2,33] p=0,8712	3,30% [-36,60%; 43,30%] p=0,8702	0,96 [0,31; 2,94] p=0,9395
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8543								
ECOG-PS 0	126/218 (57,8%)	8,05 [4,11; 12,98]	129/224 (57,6%)	5,13 [3,15; 10,32]	1,01 [0,69; 1,47] p=0,9646	1,00 [0,86; 1,18] p=0,9646	0,20% [-9,00%; 9,40%] p=0,9646	0,96 [0,75; 1,23] p=0,7399
ECOG-PS ≥1	76/133 (57,1%)	8,28 [4,21; 26,09]	69/123 (56,1%)	8,77 [4,14; 30,13]	1,04 [0,64; 1,71] p=0,8664	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8662	1,00% [-11,10%;]	1,00 [0,72; 1,39] p=0,9976

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
							13,20% p=0,8661	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3132								
≤65 kg	36/82 (43,9%)	NA [9,69; NA]	55/113 (48,7%)	21,65 [4,01; NA]	0,82 [0,47; 1,46] p=0,5109	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5134	-4,80% [-18,90%; 9,40%] p=0,5089	0,79 [0,52; 1,21] p=0,2809
>65 bis 85 kg	95/174 (54,6%)	8,87 [5,16; 38,97]	83/145 (57,2%)	8,67 [3,35; 31,77]	0,90 [0,58; 1,40] p=0,6364	0,95 [0,79; 1,16] p=0,6351	-2,60% [-13,60%; 8,30%] p=0,6356	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5808
>85 kg	71/95 (74,7%)	3,38 [2,33; 4,21]	60/89 (67,4%)	4,17 [2,79; 6,11]	1,43 [0,75; 2,71] p=0,2744	1,11 [0,92; 1,33] p=0,2769	7,30% [-5,80%; 20,40%] p=0,2727	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3719
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7222								
<60 ml/min	18/31 (58,1%)	9,69 [3,02; NA]	13/27 (48,1%)	7,36 [2,14; NA]	1,49 [0,53; 4,21] p=0,4541	1,21 [0,74; 1,97] p=0,4562	9,90% [-15,70%; 35,50%] p=0,4483	1,08 [0,53; 2,20] p=0,8388
60 bis <90 ml/min	81/146 (55,5%)	8,05 [4,43; NA]	80/139 (57,6%)	6,47 [2,83; 13,44]	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7245	0,96 [0,79; 1,18] p=0,7239	-2,10% [-13,60%; 9,40%] p=0,7239	0,89 [0,66; 1,22] p=0,4753
≥90 ml/min	103/174 (59,2%)	7,39 [3,94; 12,98]	105/181 (58,0%)	6,87 [3,58; 10,88]	1,05 [0,69; 1,60] p=0,8211	1,02 [0,86; 1,22] p=0,8208	1,20% [-9,10%; 11,40%] p=0,8208	1,03 [0,79; 1,35] p=0,8220
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1778								
normal	175/309 (56,6%)	8,48 [5,42; 16,82]	174/300 (58,0%)	6,11 [3,68; 9,13]	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7336	0,98 [0,85; 1,12] p=0,7333	-1,40% [-9,20%; p=0,4617]	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4617

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
							6,50% p=0,7333	
beeinträchtigt	27/42 (64,3%)	5,52 [2,17; 29,11]	24/47 (51,1%)	10,32 [3,02; NA]	1,73 [0,74; 4,04] p=0,2106	1,26 [0,88; 1,80] p=0,2092	13,20% [-7,10%; 33,60%] p=0,2029	1,38 [0,80; 2,40] p=0,2490
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8002								
Europa	178/317 (56,2%)	8,48 [6,11; 19,22]	171/309 (55,3%)	7,49 [4,43; 13,83]	1,03 [0,75; 1,42] p=0,8382	1,01 [0,88; 1,17] p=0,8381	0,80% [-7,00%; 8,60%] p=0,8380	0,97 [0,79; 1,20] p=0,8032
Australien	24/34 (70,6%)	2,79 [1,08; 10,15]	27/38 (71,1%)	3,06 [2,00; 7,36]	0,98 [0,35; 2,71] p=0,9657	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9655	-0,50% [-21,50%; 20,60%] p=0,9655	1,05 [0,60; 1,82] p=0,8649
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	125/351 (35,6%)	NA [NA; NA]	100/347 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,99; 1,88] p=0,0570	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0572	6,80% [-0,20%; 13,70%] p=0,0554	1,22 [0,94; 1,59] p=0,1340
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6727								
männlich	81/209 (38,8%)	NA [NA; NA]	62/202 (30,7%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,95; 2,15] p=0,0866	1,26 [0,97; 1,65] p=0,0884	8,10% [-1,10%; 17,20%] p=0,0848	1,28 [0,92; 1,79] p=0,1377
weiblich	44/142 (31,0%)	NA [NA; NA]	38/145 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,76; 2,11] p=0,3711	1,18 [0,82; 1,71] p=0,3713	4,80% [-5,70%; 15,20%] p=0,3698	1,15 [0,74; 1,77] p=0,5417
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6828								

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 Jahre	83/258 (32,2%)	NA [NA; NA]	70/260 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1910	1,20 [0,92; 1,56] p=0,1918	5,20% [-2,60%; 13,10%] p=0,1899	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3162
≥65 Jahre	42/93 (45,2%)	NA [8,05; NA]	30/87 (34,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,86; 2,86] p=0,1450	1,31 [0,91; 1,89] p=0,1487	10,70% [-3,50%; 24,90%] p=0,1409	1,33 [0,83; 2,12] p=0,2361
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8446								
<50 Jahre	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,56; 3,25] p=0,5057	1,25 [0,65; 2,41] p=0,5054	5,70% [-10,90%; 22,20%] p=0,5027	1,34 [0,63; 2,87] p=0,4473
50 bis <65 Jahre	68/205 (33,2%)	NA [NA; NA]	58/207 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,84; 1,94] p=0,2571	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2577	5,20% [-3,70%; 14,00%] p=0,2559	1,14 [0,80; 1,62] p=0,4696
≥65 Jahre	42/93 (45,2%)	NA [8,05; NA]	30/87 (34,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,86; 2,86] p=0,1450	1,31 [0,91; 1,89] p=0,1487	10,70% [-3,50%; 24,90%] p=0,1409	1,33 [0,83; 2,12] p=0,2361
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1218								
weiß	112/326 (34,4%)	NA [NA; NA]	92/318 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,92; 1,79] p=0,1393	1,19 [0,94; 1,49] p=0,1403	5,40% [-1,70%; 12,60%] p=0,1381	1,16 [0,88; 1,53] p=0,2878
andere	13/25 (52,0%)	9,66 [2,33; NA]	8/29 (27,6%)	NA [NA; NA]	2,84 [0,92; 8,81] p=0,0691	1,89 [0,94; 3,79] p=0,0758	24,40% [-1,00%; 49,90%] p=0,0602	2,42 [1,00; 5,84] p=0,0502
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9954								

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 I	66/183 (36,1%)	NA [NA; NA]	51/176 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,89; 2,15] p=0,1526	1,25 [0,92; 1,68] p=0,1544	7,10% [-2,60%; 16,70%] p=0,1504	1,21 [0,84; 1,75] p=0,2994
Stadium II	40/114 (35,1%)	NA [NA; NA]	35/121 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,77; 2,30] p=0,3122	1,21 [0,83; 1,76] p=0,3123	6,20% [-5,80%; 18,10%] p=0,3108	1,26 [0,80; 1,98] p=0,3225
Stadium III	19/54 (35,2%)	NA [26,41; NA]	14/49 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,59; 3,13] p=0,4747	1,23 [0,69; 2,18] p=0,4755	6,60% [-11,30%; 24,60%] p=0,4702	1,23 [0,62; 2,46] p=0,5566
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9040								
IgG	66/202 (32,7%)	NA [NA; NA]	55/181 (30,4%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,72; 1,71] p=0,6313	1,07 [0,80; 1,45] p=0,6313	2,30% [-7,00%; 11,60%] p=0,6304	1,06 [0,74; 1,52] p=0,7518
Nicht-IgG	28/76 (36,8%)	NA [41,23; NA]	30/94 (31,9%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,66; 2,35] p=0,5018	1,15 [0,76; 1,75] p=0,4997	4,90% [-9,40%; 19,30%] p=0,5015	1,11 [0,66; 1,86] p=0,6884
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6121								
Hochrisiko	23/74 (31,1%)	NA [NA; NA]	24/75 (32,0%)	NA [45,24; NA]	0,96 [0,48; 1,91] p=0,9043	0,97 [0,60; 1,56] p=0,9039	-0,90% [-15,80%; 14,00%] p=0,9039	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8809
Standardrisiko	97/262 (37,0%)	NA [NA; NA]	73/262 (27,9%)	NA [NA; NA]	1,52 [1,05; 2,20] p=0,0253	1,33 [1,03; 1,71] p=0,0263	9,20% [1,20%; 17,10%] p=0,0244	1,33 [0,98; 1,80] p=0,0655

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
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [2,79; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,08; NA]	1,17 [0,21; 6,56] p=0,8638	1,11 [0,34; 3,64] p=0,8619	3,30% [-33,80%; 40,40%] p=0,8602	1,01 [0,24; 4,22] p=0,9926
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7305								
ECOG-PS 0	76/218 (34,9%)	NA [NA; NA]	64/224 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,90; 2,00] p=0,1557	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1566	6,30% [-2,40%; 15,00%] p=0,1546	1,19 [0,85; 1,66] p=0,3129
ECOG-PS ≥1	49/133 (36,8%)	NA [NA; NA]	36/123 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,83; 2,38] p=0,1995	1,26 [0,88; 1,79] p=0,2020	7,60% [-3,90%; 19,10%] p=0,1961	1,30 [0,84; 2,00] p=0,2327
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2833								
≤65 kg	19/82 (23,2%)	NA [NA; NA]	28/113 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,47; 1,78] p=0,7960	0,94 [0,56; 1,55] p=0,7959	-1,60% [-13,70%; 10,50%] p=0,7947	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6081
>65 bis 85 kg	60/174 (34,5%)	NA [NA; NA]	34/145 (23,4%)	NA [NA; NA]	1,72 [1,05; 2,82] p=0,0316	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0349	11,00% [1,20%; 20,90%] p=0,0284	1,50 [0,99; 2,29] p=0,0584
>85 kg	46/95 (48,4%)	38,73 [6,96; NA]	38/89 (42,7%)	NA [8,44; NA]	1,26 [0,70; 2,25] p=0,4372	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4378	5,70% [-8,60%; 20,10%] p=0,4350	1,20 [0,78; 1,84] p=0,4092
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8634								
<60 ml/min	13/31 (41,9%)	NA [7,59; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,68; 6,31] p=0,2046	1,62 [0,76; 3,46] p=0,2151	16,00% [-8,00%; 40,00%] p=0,1907	1,53 [0,61; 3,85] p=0,3617

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
60 bis <90 ml/min	50/146 (34,2%)	NA [NA; NA]	38/139 (27,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,83; 2,30] p=0,2078	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2098	6,90% [-3,80%; 17,60%] p=0,2050	1,26 [0,83; 1,92] p=0,2836
≥90 ml/min	62/174 (35,6%)	NA [NA; NA]	55/181 (30,4%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,81; 1,98] p=0,2939	1,17 [0,87; 1,58] p=0,2941	5,20% [-4,50%; 15,00%] p=0,2929	1,17 [0,81; 1,68] p=0,4090
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0415								
normal	103/309 (33,3%)	NA [NA; NA]	88/300 (29,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,85; 1,70] p=0,2879	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2885	4,00% [-3,40%; 11,40%] p=0,2868	1,11 [0,83; 1,47] p=0,4887
beeinträchtigt	22/42 (52,4%)	24,31 [4,11; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,31; 7,83] p=0,0097	2,05 [1,16; 3,62] p=0,0130	26,80% [7,30%; 46,40%] p=0,0072	2,42 [1,20; 4,89] p=0,0139
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4922								
Europa	111/317 (35,0%)	NA [NA; NA]	85/309 (27,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [1,01; 2,00] p=0,0430	1,27 [1,01; 1,61] p=0,0442	7,50% [0,30%; 14,70%] p=0,0420	1,28 [0,96; 1,70] p=0,0873
Australien	14/34 (41,2%)	NA [6,96; NA]	15/38 (39,5%)	NA [4,93; NA]	1,07 [0,42; 2,76] p=0,8839	1,04 [0,59; 1,83] p=0,8830	1,70% [-21,00%; 24,40%] p=0,8831	0,97 [0,47; 2,02] p=0,9363
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	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,64; 2,37] p=0,5412	1,22 [0,65; 2,27] p=0,5419	1,10% [-2,30%;]	1,15 [0,61; 2,18] p=0,6673

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
							4,40% p=0,5403	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6754								
männlich	15/209 (7,2%)	NA [NA; NA]	13/202 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,52; 2,43] p=0,7658	1,11 [0,54; 2,28] p=0,7657	0,70% [-4,10%; 5,60%] p=0,7653	1,06 [0,51; 2,24] p=0,8710
weiblich	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,43; 5,63] p=0,4989	1,53 [0,44; 5,31] p=0,5017	1,50% [-2,80%; 5,70%] p=0,4987	1,47 [0,41; 5,20] p=0,5539
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8525								
<65 Jahre	14/258 (5,4%)	NA [NA; NA]	11/260 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,58; 2,92] p=0,5259	1,28 [0,59; 2,77] p=0,5268	1,20% [-2,50%; 4,90%] p=0,5256	1,22 [0,55; 2,69] p=0,6215
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8707	1,09 [0,38; 3,12] p=0,8704	0,60% [-6,90%; 8,20%] p=0,8701	1,05 [0,35; 3,13] p=0,9269
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9986								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	12/205 (5,9%)	NA [NA; NA]	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,48; 2,57] p=0,8117	1,10 [0,50; 2,44] p=0,8115	0,50% [-3,90%; 5,00%] p=0,8115	1,04 [0,46; 2,37] p=0,9187
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,35; 3,41] p=0,8707	1,09 [0,38; 3,12] p=0,8704	0,60% [-6,90%; 8,20%] p=0,8701	1,05 [0,35; 3,13] p=0,9269

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) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9878								
weiß	20/326 (6,1%)	NA [NA; NA]	17/318 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,59; 2,25] p=0,6673	1,15 [0,61; 2,15] p=0,6673	0,80% [-2,80%; 4,40%] p=0,6667	1,09 [0,57; 2,09] p=0,7844
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5053								
Stadium I	11/183 (6,0%)	NA [NA; NA]	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,66; 5,01] p=0,2466	1,76 [0,67; 4,67] p=0,2533	2,60% [-1,80%; 7,00%] p=0,2426	1,71 [0,63; 4,63] p=0,2896
Stadium II	7/114 (6,1%)	NA [NA; NA]	7/121 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,36; 3,14] p=0,9087	1,06 [0,38; 2,93] p=0,9085	0,40% [-5,70%; 6,40%] p=0,9085	0,97 [0,34; 2,77] p=0,9559
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,14; 3,12] p=0,6013	0,68 [0,16; 2,89] p=0,6020	-2,60% [-12,40%; 7,20%] p=0,6021	0,64 [0,14; 2,88] p=0,5648
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7175								
IgG	13/202 (6,4%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,50; 2,75] p=0,7084	1,17 [0,52; 2,59] p=0,7084	0,90% [-3,80%; 5,70%] p=0,7068	1,09 [0,48; 2,48] p=0,8443
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,13; 5,04] p=0,8304	0,82 [0,14; 4,81] p=0,8302	-0,60% [-5,60%;	0,78 [0,13; 4,66] p=0,7835

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
							4,50% p=0,8282	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5275								
Hochrisiko	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,50; 14,09] p=0,2397	2,53 [0,51; 12,65] p=0,2571	4,10% [-2,70%; 10,90%] p=0,2372	2,52 [0,49; 12,99] p=0,2694
Standardrisiko	15/262 (5,7%)	NA [NA; NA]	14/262 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,51; 2,28] p=0,8486	1,07 [0,53; 2,17] p=0,8485	0,40% [-3,50%; 4,30%] p=0,8485	1,01 [0,49; 2,09] p=0,9840
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [4,86; NA]	0,64 [0,04; 11,63] p=0,7681	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7646	-3,30% [-25,80%; 19,10%] p=0,7713	0,52 [0,03; 8,45] p=0,6430
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3341								
ECOG-PS 0	10/218 (4,6%)	NA [NA; NA]	11/224 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,24] p=0,8731	0,93 [0,41; 2,15] p=0,8730	-0,30% [-4,30%; 3,60%] p=0,8729	0,87 [0,37; 2,04] p=0,7446
ECOG-PS ≥1	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,63; 4,91] p=0,2770	1,70 [0,65; 4,45] p=0,2831	3,40% [-2,60%; 9,40%] p=0,2704	1,67 [0,62; 4,53] p=0,3105
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3602								
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	5/113 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,10; 2,85] p=0,4630	0,55 [0,11; 2,77] p=0,4698	-2,00% [-7,00%; 3,10%] p=0,4411	0,51 [0,10; 2,60] p=0,4143

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 bis 85 kg	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,66; 7,00] p=0,1952	2,08 [0,67; 6,50] p=0,2063	3,00% [-1,40%; 7,40%] p=0,1798	2,07 [0,65; 6,60] p=0,2189
>85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,39; 2,88] p=0,9099	1,05 [0,42; 2,61] p=0,9096	0,50% [-7,90%; 8,90%] p=0,9095	1,01 [0,39; 2,62] p=0,9827
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4218								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,09; 3,58] p=0,5318	0,58 [0,10; 3,22] p=0,5340	-4,70% [-19,30%; 10,00%] p=0,5337	0,50 [0,08; 2,98] p=0,4429
60 bis <90 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	6/139 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,30; 3,02] p=0,9308	0,95 [0,32; 2,88] p=0,9307	-0,20% [-4,90%; 4,50%] p=0,9307	0,90 [0,29; 2,80] p=0,8562
≥90 ml/min	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,70; 4,32] p=0,2238	1,69 [0,72; 3,98] p=0,2293	3,10% [-1,90%; 8,00%] p=0,2244	1,65 [0,68; 3,97] p=0,2683
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3569								
normal	14/309 (4,5%)	NA [NA; NA]	13/300 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,48; 2,27] p=0,9059	1,05 [0,50; 2,19] p=0,9058	0,20% [-3,10%; 3,50%] p=0,9058	0,99 [0,46; 2,10] p=0,9751
beeinträchtigt	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,58; 7,94] p=0,2458	1,96 [0,62; 6,22] p=0,2544	8,20% [-5,70%; 22,00%] p=0,2470	1,97 [0,57; 6,72] p=0,2807
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9185								

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
Europa	18/317 (5,7%)	NA [NA; NA]	14/309 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,62; 2,60] p=0,5149	1,25 [0,64; 2,48] p=0,5156	1,10% [-2,30%; 4,60%] p=0,5138	1,21 [0,60; 2,43] p=0,5959
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,21; 6,01] p=0,8876	1,12 [0,24; 5,17] p=0,8868	0,90% [-11,90%; 13,80%] p=0,8871	0,98 [0,20; 4,89] p=0,9827
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	32/351 (9,1%)	NA [NA; NA]	29/347 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,65; 1,85] p=0,7370	1,09 [0,67; 1,75] p=0,7372	0,70% [-3,50%; 4,90%] p=0,7374	1,02 [0,62; 1,69] p=0,9312
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4563								
männlich	23/209 (11,0%)	NA [NA; NA]	18/202 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,66; 2,42] p=0,4794	1,24 [0,69; 2,22] p=0,4800	2,10% [-3,70%; 7,90%] p=0,4779	1,19 [0,64; 2,20] p=0,5897
weiblich	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,33; 2,05] p=0,6785	0,83 [0,36; 1,96] p=0,6785	-1,20% [-7,10%; 4,60%] p=0,6776	0,78 [0,32; 1,88] p=0,5775
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2370								
<65 Jahre	20/258 (7,8%)	NA [NA; NA]	14/260 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,73; 2,99] p=0,2771	1,44 [0,74; 2,79] p=0,2798	2,40% [-1,90%; 6,60%] p=0,2764	1,36 [0,69; 2,69] p=0,3794

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 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,31; 1,62] p=0,4166	0,75 [0,37; 1,51] p=0,4174	-4,30% [-14,80%; 6,10%] p=0,4163	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4221
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4510								
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,19; 5,20] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,73] p=1,0000	0,00% [-8,80%; 8,80%] p=1,0000	0,93 [0,19; 4,62] p=0,9290
50 bis <65 Jahre	17/205 (8,3%)	NA [NA; NA]	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,73; 3,53] p=0,2303	1,56 [0,75; 3,25] p=0,2343	3,00% [-1,90%; 7,80%] p=0,2293	1,47 [0,69; 3,15] p=0,3174
≥65 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	15/87 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,31; 1,62] p=0,4166	0,75 [0,37; 1,51] p=0,4174	-4,30% [-14,80%; 6,10%] p=0,4163	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4221
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9617								
weiß	30/326 (9,2%)	NA [NA; NA]	27/318 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,63; 1,88] p=0,7507	1,08 [0,66; 1,78] p=0,7506	0,70% [-3,70%; 5,10%] p=0,7504	1,03 [0,61; 1,74] p=0,8993
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,15; 9,00] p=0,8784	1,16 [0,18; 7,64] p=0,8774	1,10% [-13,00%; 15,20%] p=0,8779	1,07 [0,15; 7,60] p=0,9477
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3381								

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 I	19/183 (10,4%)	NA [NA; NA]	16/176 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,57; 2,33] p=0,6804	1,14 [0,61; 2,15] p=0,6804	1,30% [-4,80%; 7,40%] p=0,6796	1,13 [0,58; 2,19] p=0,7255
Stadium II	10/114 (8,8%)	NA [NA; NA]	7/121 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,57; 4,26] p=0,3781	1,52 [0,60; 3,85] p=0,3810	3,00% [-3,70%; 9,60%] p=0,3789	1,41 [0,54; 3,71] p=0,4842
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,10; 1,79] p=0,2322	0,45 [0,12; 1,72] p=0,2445	-6,70% [-17,70%; 4,30%] p=0,2344	0,40 [0,10; 1,60] p=0,1961
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9736								
IgG	18/202 (8,9%)	NA [NA; NA]	20/181 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,40; 1,54] p=0,4851	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4854	-2,10% [-8,20%; 3,90%] p=0,4865	0,75 [0,40; 1,42] p=0,3716
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,22; 3,00] p=0,7584	0,82 [0,24; 2,82] p=0,7583	-1,10% [-8,20%; 5,90%] p=0,7554	0,77 [0,22; 2,71] p=0,6793
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3257								
Hochrisiko	3/74 (4,1%)	NA [NA; NA]	7/75 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,10; 1,65] p=0,1994	0,43 [0,12; 1,62] p=0,2135	-5,30% [-13,30%; 2,70%] p=0,1942	0,42 [0,11; 1,62] p=0,2076
Standardrisiko	28/262 (10,7%)	NA [NA; NA]	21/262 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,49] p=0,2940	1,33 [0,78; 2,29] p=0,2957	2,70% [-2,30%; 7,70%] p=0,2931	1,26 [0,71; 2,22] p=0,4237

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
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [6,21; NA]	0,64 [0,04; 11,63] p=0,7681	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7646	-3,30% [-25,80%; 19,10%] p=0,7713	0,62 [0,04; 9,89] p=0,7331
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8714								
ECOG-PS 0	21/218 (9,6%)	NA [NA; NA]	19/224 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,60; 2,21] p=0,6736	1,14 [0,63; 2,05] p=0,6735	1,20% [-4,20%; 6,50%] p=0,6735	1,09 [0,58; 2,02] p=0,7916
ECOG-PS ≥1	11/133 (8,3%)	NA [NA; NA]	10/123 (8,1%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,42; 2,49] p=0,9674	1,02 [0,45; 2,31] p=0,9673	0,10% [-6,60%; 6,90%] p=0,9673	0,96 [0,41; 2,26] p=0,9258
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0911								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	11/113 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,10; 1,30] p=0,1056	0,38 [0,11; 1,30] p=0,1233	-6,10% [-12,90%; 0,70%] p=0,0804	0,33 [0,09; 1,19] p=0,0903
>65 bis 85 kg	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,78; 4,43] p=0,1600	1,77 [0,79; 3,98] p=0,1672	4,30% [-1,50%; 10,00%] p=0,1484	1,79 [0,77; 4,14] p=0,1759
>85 kg	12/95 (12,6%)	NA [NA; NA]	10/89 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,47; 2,79] p=0,7712	1,12 [0,51; 2,47] p=0,7708	1,40% [-8,00%; 10,80%] p=0,7702	1,06 [0,46; 2,45] p=0,8962
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7255								

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
<60 ml/min	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,31; 11,01] p=0,4968	1,74 [0,35; 8,78] p=0,5011	5,50% [-9,90%; 20,90%] p=0,4840	1,58 [0,29; 8,64] p=0,5974
60 bis <90 ml/min	11/146 (7,5%)	NA [NA; NA]	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,37; 2,02] p=0,7340	0,87 [0,40; 1,91] p=0,7337	-1,10% [-7,40%; 5,20%] p=0,7339	0,82 [0,36; 1,86] p=0,6353
≥90 ml/min	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	15/181 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,58; 2,48] p=0,6263	1,18 [0,61; 2,29] p=0,6262	1,50% [-4,50%; 7,40%] p=0,6262	1,15 [0,57; 2,30] p=0,6955
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6678								
normal	27/309 (8,7%)	NA [NA; NA]	25/300 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,60; 1,86] p=0,8584	1,05 [0,62; 1,76] p=0,8583	0,40% [-4,00%; 4,80%] p=0,8582	0,99 [0,58; 1,71] p=0,9847
beeinträchtigt	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,36; 5,81] p=0,5981	1,40 [0,40; 4,87] p=0,5979	3,40% [-9,20%; 16,00%] p=0,5984	1,38 [0,37; 5,13] p=0,6346
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8041								
Europa	27/317 (8,5%)	NA [NA; NA]	23/309 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,65; 2,07] p=0,6205	1,14 [0,67; 1,95] p=0,6206	1,10% [-3,20%; 5,30%] p=0,6199	1,09 [0,62; 1,90] p=0,7690
Australien	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,25; 3,34] p=0,8992	0,93 [0,31; 2,78] p=0,8985	-1,10% [-17,70%; 15,50%] p=0,8983	0,92 [0,28; 3,03] p=0,8942

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

UE von besonderem Interesse – Neue maligne ErkrankungenTabelle 4-33 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	25/347 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,90; 2,59] p=0,1196	1,47 [0,90; 2,38] p=0,1216	3,40% [-0,90%; 7,60%] p=0,1179	1,42 [0,85; 2,36] p=0,1762
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9642								
männlich	22/209 (10,5%)	NA [NA; NA]	15/202 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,74; 2,92] p=0,2728	1,42 [0,76; 2,65] p=0,2755	3,10% [-2,40%; 8,60%] p=0,2702	1,42 [0,74; 2,73] p=0,2962
weiblich	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	10/145 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,69; 3,68] p=0,2716	1,53 [0,71; 3,29] p=0,2753	3,70% [-2,90%; 10,20%] p=0,2707	1,45 [0,65; 3,23] p=0,3610
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7851								
<65 Jahre	22/258 (8,5%)	NA [NA; NA]	14/260 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,82; 3,28] p=0,1601	1,58 [0,83; 3,03] p=0,1641	3,10% [-1,20%; 7,50%] p=0,1592	1,52 [0,78; 2,98] p=0,2181
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,57; 3,08] p=0,5074	1,28 [0,62; 2,62] p=0,5081	3,50% [-6,70%; 13,70%] p=0,5043	1,33 [0,61; 2,90] p=0,4732
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9656								

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
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,24; 9,55] p=0,6484	1,50 [0,26; 8,62] p=0,6494	1,90% [-6,20%; 10,00%] p=0,6465	1,48 [0,25; 8,83] p=0,6699
50 bis <65 Jahre	19/205 (9,3%)	NA [NA; NA]	12/207 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,78; 3,51] p=0,1822	1,60 [0,80; 3,21] p=0,1866	3,50% [-1,60%; 8,60%] p=0,1812	1,51 [0,73; 3,12] p=0,2600
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,57; 3,08] p=0,5074	1,28 [0,62; 2,62] p=0,5081	3,50% [-6,70%; 13,70%] p=0,5043	1,33 [0,61; 2,90] p=0,4732
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7249								
weiß	35/326 (10,7%)	NA [NA; NA]	23/318 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,89; 2,67] p=0,1208	1,48 [0,90; 2,45] p=0,1237	3,50% [-0,90%; 7,90%] p=0,1190	1,47 [0,87; 2,48] p=0,1537
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,15; 9,00] p=0,8784	1,16 [0,18; 7,64] p=0,8774	1,10% [-13,00%; 15,20%] p=0,8779	1,01 [0,14; 7,17] p=0,9922
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2672								
Stadium I	22/183 (12,0%)	NA [NA; NA]	12/176 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,89; 3,90] p=0,0928	1,76 [0,90; 3,45] p=0,0982	5,20% [-0,80%; 11,20%] p=0,0895	1,77 [0,88; 3,57] p=0,1125
Stadium II	9/114 (7,9%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,34; 2,15] p=0,7431	0,87 [0,37; 2,02] p=0,7429	-1,20% [-8,30%; 5,90%] p=0,7421	0,81 [0,34; 1,95] p=0,6349
Stadium III	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	2,94 [0,56; 15,30] p=0,1853	2,72 [0,58; 12,86] p=0,2062	7,00% [-3,00%;]	2,67 [0,54; 13,23] p=0,2292

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=0,1703	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0707								
IgG	27/202 (13,4%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,07; 4,43] p=0,0297	2,02 [1,05; 3,86] p=0,0344	6,70% [0,80%; 12,70%] p=0,0260	1,91 [0,97; 3,77] p=0,0627
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	9/94 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,15; 1,77] p=0,2944	0,55 [0,18; 1,72] p=0,3029	-4,30% [-12,10%; 3,50%] p=0,2776	0,54 [0,17; 1,76] p=0,3086
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6797								
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,21; 3,10] p=0,7474	0,81 [0,23; 2,90] p=0,7471	-1,30% [-8,90%; 6,40%] p=0,7464	0,79 [0,21; 2,93] p=0,7211
Standardrisiko	30/262 (11,5%)	NA [NA; NA]	20/262 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,86; 2,83] p=0,1374	1,50 [0,88; 2,57] p=0,1406	3,80% [-1,20%; 8,80%] p=0,1362	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1774
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [35,88; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-0,20%; 40,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7529								
ECOG-PS 0	24/218 (11,0%)	NA [NA; NA]	18/224 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,74; 2,69] p=0,2871	1,37 [0,77; 2,45] p=0,2890	3,00% [-2,50%; 8,40%] p=0,2868	1,36 [0,74; 2,50] p=0,3252
ECOG-PS ≥1	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	7/123 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,69; 4,66] p=0,2248	1,72 [0,71; 4,16] p=0,2312	4,10% [-2,40%;]	1,60 [0,64; 4,02] p=0,3151

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
							10,60%] p=0,2181	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7424								
≤65 kg	7/82 (8,5%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,43; 3,52] p=0,7070	1,21 [0,46; 3,19] p=0,7064	1,50% [-6,20%; 9,10%] p=0,7099	1,12 [0,41; 3,10] p=0,8209
>65 bis 85 kg	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,64; 2,90] p=0,4281	1,32 [0,66; 2,63] p=0,4299	2,60% [-3,80%; 9,10%] p=0,4217	1,33 [0,65; 2,75] p=0,4366
>85 kg	11/95 (11,6%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,73; 6,61] p=0,1527	2,06 [0,75; 5,70] p=0,1633	6,00% [-2,10%; 14,00%] p=0,1451	1,97 [0,68; 5,67] p=0,2091
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8479								
<60 ml/min	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,33; 7,14] p=0,5837	1,45 [0,38; 5,52] p=0,5843	5,00% [-12,50%; 22,60%] p=0,5753	1,28 [0,31; 5,37] p=0,7333
60 bis <90 ml/min	18/146 (12,3%)	NA [NA; NA]	10/139 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,81; 4,08] p=0,1462	1,71 [0,82; 3,58] p=0,1522	5,10% [-1,70%; 12,00%] p=0,1417	1,66 [0,77; 3,60] p=0,1975
≥90 ml/min	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,55; 2,75] p=0,6092	1,21 [0,58; 2,55] p=0,6093	1,40% [-4,00%; 6,80%] p=0,6092	1,22 [0,56; 2,63] p=0,6212
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2196								
normal	35/309 (11,3%)	NA [NA; NA]	21/300 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,96; 2,99] p=0,0649	1,62 [0,96; 2,71] p=0,0682	4,30% [-0,20%;	1,60 [0,93; 2,74] p=0,0903

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
							8,90% p=0,0631	
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,09; 3,10] p=0,4838	0,56 [0,11; 2,90] p=0,4892	-3,70% [-14,00%; 6,50%] p=0,4736	0,52 [0,10; 2,83] p=0,4470
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8384								
Europa	31/317 (9,8%)	NA [NA; NA]	20/309 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,87; 2,81] p=0,1308	1,51 [0,88; 2,59] p=0,1340	3,30% [-1,00%; 7,60%] p=0,1289	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1702
Australien	6/34 (17,6%)	NA [49,18; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,39; 5,13] p=0,5997	1,34 [0,45; 4,00] p=0,5986	4,50% [-12,20%; 21,20%] p=0,5988	1,31 [0,40; 4,30] p=0,6565

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

Teilsequenz

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle-34 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	7/355 (2,0%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,18; 1,05] p=0,0638
Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4406					
männlich	6/211 (2,8%)	NA [NA; NA]	11/205 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,19; 1,40] p=0,1965
weiblich	1/144 (0,7%)	NA [NA; NA]	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,02; 1,75] p=0,1468
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6425					
<65 Jahre	4/261 (1,5%)	NA [NA; NA]	11/267 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,12; 1,14] p=0,0830
≥65 Jahre	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,13; 2,35] p=0,4297
Gesamtüberleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9376					

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<50 Jahre	0/54 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975
50 bis <65 Jahre	4/207 (1,9%)	NA [NA; NA]	10/213 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,13; 1,28] p=0,1215
≥65 Jahre	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,13; 2,35] p=0,4297
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9911					
weiß	7/330 (2,1%)	NA [NA; NA]	14/323 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,20; 1,20] p=0,1190
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9977
Gesamtüberleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4211					
Stadium I	3/186 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/178 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,20; 4,79] p=0,9678
Stadium II	1/114 (0,9%)	NA [NA; NA]	6/125 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 1,46] p=0,1075
Stadium III	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,10; 1,44] p=0,1529
Gesamtüberleben, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9910					
IgG	4/204 (2,0%)	NA [NA; NA]	9/185 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,29] p=0,1246

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Nicht-IgG	0/78 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/96 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9951
Gesamtüberleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8342					
Hochrisiko	1/76 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,36] p=0,2327
Standardrisiko	6/264 (2,3%)	NA [NA; NA]	11/266 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,20; 1,46] p=0,2245
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [6,83; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8761					
ECOG-PS 0	4/221 (1,8%)	NA [NA; NA]	9/230 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,14; 1,47] p=0,1888
ECOG-PS ≥1	3/134 (2,2%)	NA [NA; NA]	7/124 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,10; 1,52] p=0,1766
Gesamtüberleben, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9722					
<60 ml/min	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9972
60 bis <90 ml/min	3/147 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/140 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,12; 1,90] p=0,2910
≥90 ml/min	4/175 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/184 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,17; 2,02] p=0,4021
Gesamtüberleben, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9885					

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
normal	7/311 (2,3%)	NA [NA; NA]	13/305 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,21; 1,30] p=0,1611
beeinträchtigt	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9956
Gesamtüberleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9904					
Europa	7/321 (2,2%)	NA [NA; NA]	15/316 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,18; 1,10] p=0,0811
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9975

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Tabelle-35 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	16/355 (4,5%)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,33; 1,16] p=0,1357
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6515					
männlich	10/211 (4,7%)	NA [NA; NA]	17/205 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,25; 1,21] p=0,1358
weiblich	6/144 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/149 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,26; 2,15] p=0,5906
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2617					
<65 Jahre	10/261 (3,8%)	NA [NA; NA]	20/267 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,23; 1,05] p=0,0653
≥65 Jahre	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,33; 3,59] p=0,8802
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3365					

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	HR [95%-KI] p-Wert c
<50 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,20; 4,94] p=0,9964
50 bis <65 Jahre	7/207 (3,4%)	NA [NA; NA]	17/213 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,17; 0,96] p=0,0414
≥65 Jahre	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,33; 3,59] p=0,8802
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9507					
weiß	15/330 (4,5%)	NA [NA; NA]	23/323 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1489
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,17] p=0,6357
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8513					
Stadium I	5/186 (2,7%)	NA [NA; NA]	9/178 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,18; 1,59] p=0,2585
Stadium II	4/114 (3,5%)	NA [NA; NA]	8/125 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,15; 1,69] p=0,2691
Stadium III	7/55 (12,7%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,28; 2,10] p=0,5952
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4137					
IgG	7/204 (3,4%)	NA [NA; NA]	15/185 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,17; 1,01] p=0,0515

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	HR [95%-KI] p-Wert c
Nicht-IgG	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	6/96 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,22; 2,78] p=0,7058
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4281					
Hochrisiko	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	7/78 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,42; 3,21] p=0,7671
Standardrisiko	8/264 (3,0%)	NA [NA; NA]	16/266 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,21; 1,13] p=0,0950
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [5,55; NA]	NA [NA; NA] p=0,9978
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4515					
ECOG-PS 0	8/221 (3,6%)	NA [NA; NA]	16/230 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,21; 1,16] p=0,1070
ECOG-PS ≥1	8/134 (6,0%)	NA [NA; NA]	9/124 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,31; 2,10] p=0,6622
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2766					
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	8/114 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,13; 1,87] p=0,3004
>65 bis 85 kg	10/175 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/149 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,41; 2,63] p=0,9390
>85 kg	3/97 (3,1%)	NA [NA; NA]	9/91 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,08] p=0,0653

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	HR [95%-KI] p-Wert c
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7432					
<60 ml/min	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,03; 2,79] p=0,2847
60 bis <90 ml/min	6/147 (4,1%)	NA [NA; NA]	9/140 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,21; 1,70] p=0,3386
≥90 ml/min	9/175 (5,1%)	NA [NA; NA]	13/184 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,31; 1,68] p=0,4438
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2228					
normal	12/311 (3,9%)	NA [NA; NA]	22/305 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,26; 1,04] p=0,0657
beeinträchtigt	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	3/48 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,31; 6,14] p=0,6796
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9131					
Europa	15/321 (4,7%)	NA [NA; NA]	23/316 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,32; 1,19] p=0,1499
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 6,03] p=0,6220

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

Zeit bis zur KrankheitsprogressionTabelle-36 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur Krankheitsprogression					
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	9/355 (2,5%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,31; 1,75] p=0,4860
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2833					
männlich	4/211 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/205 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,14; 1,56] p=0,2170
weiblich	5/144 (3,5%)	NA [NA; NA]	4/149 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,33; 4,62] p=0,7486
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4186					
<65 Jahre	6/261 (2,3%)	NA [NA; NA]	10/267 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,21; 1,62] p=0,3035
≥65 Jahre	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,23; 8,15] p=0,7348
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3408					
<50 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,25; 8,94] p=0,6605

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
50 bis <65 Jahre	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	8/213 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,10; 1,38] p=0,1363
≥65 Jahre	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,23; 8,15] p=0,7348
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7309					
weiß	8/330 (2,4%)	NA [NA; NA]	11/323 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,28; 1,72] p=0,4240
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 17,91] p=0,9364
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0568					
IgG	3/204 (1,5%)	NA [NA; NA]	9/185 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,09] p=0,0666
Nicht-IgG	4/78 (5,1%)	NA [NA; NA]	2/96 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,43; 12,72] p=0,3286
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5318					
Hochrisiko	7/76 (9,2%)	NA [NA; NA]	6/78 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,40; 3,56] p=0,7490
Standardrisiko	2/264 (0,8%)	NA [NA; NA]	5/266 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,07; 1,99] p=0,2548
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [5,55; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0874					

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
ECOG-PS 0	4/221 (1,8%)	NA [NA; NA]	10/230 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,26] p=0,1183
ECOG-PS ≥1	5/134 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/124 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,27 [0,44; 11,68] p=0,3282
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4236					
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/114 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,26; 6,45] p=0,7466
>65 bis 85 kg	5/175 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/149 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,24; 2,86] p=0,7647
>85 kg	1/97 (1,0%)	NA [NA; NA]	4/91 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 2,02] p=0,1835
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7893					
<60 ml/min	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	3/147 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/140 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,11; 1,80] p=0,2596
≥90 ml/min	5/175 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/184 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,26; 2,84] p=0,8119
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1385					
normal	5/311 (1,6%)	NA [NA; NA]	10/305 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,16; 1,38] p=0,1710
beeinträchtigt	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	2/48 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,37; 11,15] p=0,4121

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Krankheitsprogression, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7902					
Europa	8/321 (2,5%)	NA [NA; NA]	10/316 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,30; 1,93] p=0,5627
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 6,03] p=0,6220

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

AnsprechrateTabelle-37 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Ansprechrate*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Komplettes Ansprechen oder besser					
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	158/355 (44,5%)	123/354 (34,7%)	1,51 [1,11; 2,05] p=0,0078	1,28 [1,07; 1,54] p=0,0081	9,80% [2,60%; 16,90%] p=0,0073
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4762					
männlich	93/211 (44,1%)	66/205 (32,2%)	1,66 [1,11; 2,48] p=0,0128	1,37 [1,07; 1,76] p=0,0138	11,90% [2,60%; 21,10%] p=0,0119
weiblich	65/144 (45,1%)	57/149 (38,3%)	1,33 [0,83; 2,12] p=0,2329	1,18 [0,90; 1,55] p=0,2333	6,90% [-4,40%; 18,20%] p=0,2311
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5232					
<65 Jahre	118/261 (45,2%)	91/267 (34,1%)	1,60 [1,12; 2,27] p=0,0090	1,33 [1,07; 1,64] p=0,0096	11,10% [2,80%; 19,40%] p=0,0085
≥65 Jahre	40/94 (42,6%)	32/87 (36,8%)	1,27 [0,70; 2,31] p=0,4293	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4300	5,80% [-8,50%; 20,00%] p=0,4267
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2610					
<50 Jahre	30/54 (55,6%)	17/54 (31,5%)	2,72 [1,24; 5,97] p=0,0120	1,76 [1,11; 2,80] p=0,0156	24,10% [5,90%; 42,20%] p=0,0093
50 bis <65 Jahre	88/207 (42,5%)	74/213 (34,7%)	1,39 [0,94; 2,06] p=0,1023	1,22 [0,96; 1,56] p=0,1033	7,80% [-1,50%; 17,10%] p=0,1010

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

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
≥65 Jahre	40/94 (42,6%)	32/87 (36,8%)	1,27 [0,70; 2,31] p=0,4293	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4300	5,80% [-8,50%; 20,00%] p=0,4267
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9200					
weiß	147/330 (44,5%)	112/323 (34,7%)	1,51 [1,10; 2,08] p=0,0100	1,28 [1,06; 1,56] p=0,0106	9,90% [2,40%; 17,30%] p=0,0095
andere	11/25 (44,0%)	11/31 (35,5%)	1,43 [0,48; 4,20] p=0,5203	1,24 [0,65; 2,37] p=0,5158	8,50% [-17,20%; 34,30%] p=0,5166
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4055					
Stadium I	83/186 (44,6%)	67/178 (37,6%)	1,33 [0,88; 2,03] p=0,1766	1,19 [0,93; 1,52] p=0,1782	7,00% [-3,10%; 17,10%] p=0,1747
Stadium II	52/114 (45,6%)	44/125 (35,2%)	1,54 [0,92; 2,60] p=0,1017	1,30 [0,95; 1,77] p=0,1024	10,40% [-2,00%; 22,80%] p=0,0997
Stadium III	23/55 (41,8%)	11/50 (22,0%)	2,55 [1,08; 6,00] p=0,0310	1,90 [1,03; 3,49] p=0,0384	19,80% [2,40%; 37,20%] p=0,0253
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7019					
IgG	70/204 (34,3%)	42/185 (22,7%)	1,78 [1,14; 2,79] p=0,0117	1,51 [1,09; 2,10] p=0,0132	11,60% [2,70%; 20,50%] p=0,0104
Nicht-IgG	48/78 (61,5%)	49/96 (51,0%)	1,53 [0,84; 2,81] p=0,1669	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1634	10,50% [-4,20%; 25,20%] p=0,1621
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2029					
Hochrisiko	33/76 (43,4%)	30/78 (38,5%)	1,23 [0,65; 2,34] p=0,5328	1,13 [0,77; 1,65] p=0,5320	5,00% [-10,60%; 20,50%] p=0,5310

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

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
Standardrisiko	114/264 (43,2%)	90/266 (33,8%)	1,49 [1,04; 2,11] p=0,0272	1,28 [1,03; 1,59] p=0,0281	9,30% [1,10%; 17,60%] p=0,0263
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	3/10 (30,0%)	6,42 [1,09; 37,73] p=0,0362	2,44 [0,90; 6,61] p=0,0782	43,30% [7,20%; 79,50%] p=0,0188
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2022					
ECOG-PS 0	98/221 (44,3%)	87/230 (37,8%)	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1600	1,17 [0,94; 1,46] p=0,1604	6,50% [-2,50%; 15,60%] p=0,1588
ECOG-PS ≥1	60/134 (44,8%)	36/124 (29,0%)	1,98 [1,18; 3,32] p=0,0091	1,54 [1,10; 2,15] p=0,0108	15,70% [4,10%; 27,40%] p=0,0078
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7832					
≤65 kg	39/82 (47,6%)	43/114 (37,7%)	1,50 [0,84; 2,66] p=0,1693	1,26 [0,91; 1,75] p=0,1654	9,80% [-4,20%; 23,80%] p=0,1683
>65 bis 85 kg	81/175 (46,3%)	50/149 (33,6%)	1,71 [1,09; 2,68] p=0,0202	1,38 [1,05; 1,82] p=0,0227	12,70% [2,10%; 23,30%] p=0,0184
>85 kg	38/97 (39,2%)	30/91 (33,0%)	1,31 [0,72; 2,38] p=0,3772	1,19 [0,81; 1,74] p=0,3783	6,20% [-7,50%; 19,90%] p=0,3744
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6378					
<60 ml/min	17/32 (53,1%)	13/30 (43,3%)	1,48 [0,54; 4,04] p=0,4444	1,23 [0,73; 2,07] p=0,4450	9,80% [-15,00%; 34,60%] p=0,4384
60 bis <90 ml/min	61/147 (41,5%)	50/140 (35,7%)	1,28 [0,79; 2,06] p=0,3155	1,16 [0,87; 1,56] p=0,3165	5,80% [-5,50%; 17,00%] p=0,3135
≥90 ml/min	80/175 (45,7%)	60/184 (32,6%)	1,74 [1,13; 2,67] p=0,0110	1,40 [1,08; 1,82] p=0,0118	13,10% [3,10%; 23,10%] p=0,0103

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

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
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7922					
normal	138/311 (44,4%)	107/305 (35,1%)	1,48 [1,07; 2,04] p=0,0186	1,26 [1,04; 1,54] p=0,0194	9,30% [1,60%; 17,00%] p=0,0179
beeinträchtigt	20/44 (45,5%)	16/48 (33,3%)	1,67 [0,72; 3,88] p=0,2366	1,36 [0,81; 2,28] p=0,2375	12,10% [-7,70%; 32,00%] p=0,2315
Komplettes Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4258					
Europa	139/321 (43,3%)	109/316 (34,5%)	1,45 [1,05; 2,00] p=0,0227	1,25 [1,03; 1,53] p=0,0236	8,80% [1,30%; 16,30%] p=0,0220
Australien	19/34 (55,9%)	14/38 (36,8%)	2,17 [0,84; 5,59] p=0,1080	1,52 [0,91; 2,53] p=0,1110	19,00% [-3,60%; 41,70%] p=0,0997
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser					
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	323/355 (91,0%)	291/354 (82,2%)	2,20 [1,40; 3,47] p=0,0005	1,11 [1,04; 1,17] p=0,0006	8,80% [3,90%; 13,80%] p=0,0005
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1387					
männlich	192/211 (91,0%)	160/205 (78,0%)	2,84 [1,60; 5,05] p=0,0003	1,17 [1,07; 1,27] p=0,0003	12,90% [6,10%; 19,80%] p=0,0002
weiblich	131/144 (91,0%)	131/149 (87,9%)	1,39 [0,65; 2,94] p=0,3965	1,03 [0,96; 1,12] p=0,3951	3,10% [-4,00%; 10,10%] p=0,3941
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4268					
<65 Jahre	239/261 (91,6%)	218/267 (81,6%)	2,44 [1,43; 4,17] p=0,0008	1,12 [1,05; 1,20] p=0,0009	9,90% [4,20%; 15,70%] p=0,0007

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

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
≥65 Jahre	84/94 (89,4%)	73/87 (83,9%)	1,61 [0,68; 3,85] p=0,2811	1,06 [0,95; 1,20] p=0,2851	5,50% [-4,50%; 15,40%] p=0,2814
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6783					
<50 Jahre	48/54 (88,9%)	43/54 (79,6%)	2,05 [0,70; 6,00] p=0,1885	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1902	9,30% [-4,40%; 22,90%] p=0,1829
50 bis <65 Jahre	191/207 (92,3%)	175/213 (82,2%)	2,59 [1,40; 4,81] p=0,0020	1,12 [1,04; 1,21] p=0,0021	10,10% [3,80%; 16,40%] p=0,0017
≥65 Jahre	84/94 (89,4%)	73/87 (83,9%)	1,61 [0,68; 3,85] p=0,2811	1,06 [0,95; 1,20] p=0,2851	5,50% [-4,50%; 15,40%] p=0,2814
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8966					
weiß	299/330 (90,6%)	263/323 (81,4%)	2,20 [1,38; 3,50] p=0,0007	1,11 [1,04; 1,19] p=0,0008	9,20% [3,90%; 14,50%] p=0,0007
andere	24/25 (96,0%)	28/31 (90,3%)	2,57 [0,25; 26,37] p=0,4164	1,06 [0,92; 1,22] p=0,3944	5,70% [-7,30%; 18,60%] p=0,3896
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7634					
Stadium I	171/186 (91,9%)	145/178 (81,5%)	2,59 [1,36; 4,97] p=0,0032	1,13 [1,04; 1,23] p=0,0038	10,50% [3,60%; 17,40%] p=0,0030
Stadium II	103/114 (90,4%)	105/125 (84,0%)	1,78 [0,81; 3,91] p=0,1452	1,08 [0,98; 1,19] p=0,1417	6,40% [-2,10%; 14,80%] p=0,1387
Stadium III	49/55 (89,1%)	40/50 (80,0%)	2,04 [0,68; 6,10] p=0,1976	1,11 [0,94; 1,32] p=0,2055	9,10% [-4,70%; 22,90%] p=0,1971
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9717					

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

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
IgG	182/204 (89,2%)	141/185 (76,2%)	2,58 [1,48; 4,51] p=0,0007	1,17 [1,07; 1,28] p=0,0010	13,00% [5,50%; 20,50%] p=0,0006
Nicht-IgG	74/78 (94,9%)	84/96 (87,5%)	2,64 [0,82; 8,55] p=0,0952	1,08 [0,99; 1,19] p=0,0833	7,40% [-0,90%; 15,60%] p=0,0791
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1222					
Hochrisiko	68/76 (89,5%)	66/78 (84,6%)	1,54 [0,59; 4,02] p=0,3715	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3700	4,90% [-5,70%; 15,40%] p=0,3676
Standardrisiko	240/264 (90,9%)	218/266 (82,0%)	2,20 [1,30; 3,71] p=0,0027	1,11 [1,04; 1,19] p=0,0028	9,00% [3,20%; 14,70%] p=0,0024
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	7/10 (70,0%)	NA [NA; NA] NA	1,43 [0,95; 2,14] p=0,0849	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4071					
ECOG-PS 0	202/221 (91,4%)	186/230 (80,9%)	2,52 [1,42; 4,46] p=0,0013	1,13 [1,05; 1,22] p=0,0013	10,50% [4,20%; 16,80%] p=0,0010
ECOG-PS ≥1	121/134 (90,3%)	105/124 (84,7%)	1,68 [0,79; 3,57] p=0,1720	1,07 [0,97; 1,17] p=0,1765	5,60% [-2,50%; 13,70%] p=0,1728
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4911					
≤65 kg	77/82 (93,9%)	101/114 (88,6%)	1,98 [0,68; 5,80] p=0,2057	1,06 [0,97; 1,16] p=0,1845	5,30% [-2,50%; 13,10%] p=0,1825
>65 bis 85 kg	159/175 (90,9%)	125/149 (83,9%)	1,91 [0,97; 3,75] p=0,0579	1,08 [0,99; 1,18] p=0,0647	7,00% [-0,30%; 14,20%] p=0,0610
>85 kg	87/97 (89,7%)	65/91 (71,4%)	3,48 [1,57; 7,72] p=0,0015	1,26 [1,08; 1,45] p=0,0023	18,30% [7,20%; 29,30%] p=0,0012

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

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
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9795					
<60 ml/min	29/32 (90,6%)	25/30 (83,3%)	1,93 [0,42; 8,91] p=0,3959	1,09 [0,90; 1,32] p=0,3992	7,30% [-9,40%; 24,00%] p=0,3929
60 bis <90 ml/min	136/147 (92,5%)	118/140 (84,3%)	2,31 [1,07; 4,95] p=0,0292	1,10 [1,01; 1,20] p=0,0317	8,20% [0,90%; 15,60%] p=0,0288
≥90 ml/min	158/175 (90,3%)	148/184 (80,4%)	2,26 [1,22; 4,20] p=0,0086	1,12 [1,03; 1,22] p=0,0087	9,90% [2,60%; 17,10%] p=0,0075
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9360					
normal	284/311 (91,3%)	253/305 (83,0%)	2,16 [1,32; 3,55] p=0,0019	1,10 [1,03; 1,17] p=0,0021	8,40% [3,10%; 13,60%] p=0,0018
beeinträchtigt	39/44 (88,6%)	38/48 (79,2%)	2,05 [0,64; 6,57] p=0,2219	1,12 [0,94; 1,34] p=0,2175	9,50% [-5,40%; 24,30%] p=0,2107
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5569					
Europa	292/321 (91,0%)	262/316 (82,9%)	2,08 [1,28; 3,36] p=0,0026	1,10 [1,03; 1,17] p=0,0028	8,10% [2,90%; 13,30%] p=0,0024
Australien	31/34 (91,2%)	29/38 (76,3%)	3,21 [0,79; 13,02] p=0,0935	1,20 [0,97; 1,47] p=0,0900	14,90% [-1,70%; 31,40%] p=0,0783
Gesamtansprechen					
Gesamtansprechen, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	338/355 (95,2%)	326/354 (92,1%)	1,71 [0,92; 3,18] p=0,0872	1,03 [0,99; 1,07] p=0,0874	3,10% [-0,40%; 6,70%] p=0,0862
Gesamtansprechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8132					

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

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
männlich	201/211 (95,3%)	188/205 (91,7%)	1,82 [0,81; 4,07] p=0,1418	1,04 [0,99; 1,09] p=0,1440	3,60% [-1,20%; 8,30%] p=0,1418
weiblich	137/144 (95,1%)	138/149 (92,6%)	1,56 [0,59; 4,14] p=0,3697	1,03 [0,97; 1,09] p=0,3679	2,50% [-3,00%; 8,00%] p=0,3666
Gesamtansprechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1097					
<65 Jahre	251/261 (96,2%)	244/267 (91,4%)	2,37 [1,10; 5,07] p=0,0233	1,05 [1,01; 1,10] p=0,0233	4,80% [0,70%; 8,90%] p=0,0220
≥65 Jahre	87/94 (92,6%)	82/87 (94,3%)	0,76 [0,23; 2,48] p=0,6470	0,98 [0,91; 1,06] p=0,6446	-1,70% [-8,90%; 5,50%] p=0,6444
Gesamtansprechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2751					
<50 Jahre	52/54 (96,3%)	50/54 (92,6%)	2,08 [0,36; 11,87] p=0,4030	1,04 [0,95; 1,14] p=0,4024	3,70% [-4,90%; 12,30%] p=0,3993
50 bis <65 Jahre	199/207 (96,1%)	194/213 (91,1%)	2,44 [1,04; 5,70] p=0,0349	1,06 [1,00; 1,11] p=0,0347	5,10% [0,40%; 9,70%] p=0,0328
≥65 Jahre	87/94 (92,6%)	82/87 (94,3%)	0,76 [0,23; 2,48] p=0,6470	0,98 [0,91; 1,06] p=0,6446	-1,70% [-8,90%; 5,50%] p=0,6444
Gesamtansprechen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2012					
weiß	313/330 (94,8%)	297/323 (92,0%)	1,61 [0,86; 3,03] p=0,1358	1,03 [0,99; 1,07] p=0,1371	2,90% [-0,90%; 6,70%] p=0,1357
andere	25/25 (100,0%)	29/31 (93,5%)	NA [NA; NA] NA	1,07 [0,97; 1,17] p=0,1574	6,50% [-2,20%; 15,10%] p=0,1437
Gesamtansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2142					

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

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 I	175/186 (94,1%)	167/178 (93,8%)	1,05 [0,44; 2,48] p=0,9154	1,00 [0,95; 1,06] p=0,9153	0,30% [-4,60%; 5,20%] p=0,9153
Stadium II	111/114 (97,4%)	113/125 (90,4%)	3,93 [1,08; 14,30] p=0,0268	1,08 [1,01; 1,15] p=0,0243	7,00% [1,00%; 12,90%] p=0,0215
Stadium III	52/55 (94,5%)	45/50 (90,0%)	1,93 [0,44; 8,51] p=0,3829	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3890	4,50% [-5,70%; 14,80%] p=0,3850
Gesamtansprechen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6780					
IgG	195/204 (95,6%)	169/185 (91,4%)	2,05 [0,88; 4,76] p=0,0892	1,05 [0,99; 1,10] p=0,0951	4,20% [-0,70%; 9,20%] p=0,0924
Nicht-IgG	76/78 (97,4%)	89/96 (92,7%)	2,99 [0,60; 14,82] p=0,1626	1,05 [0,98; 1,12] p=0,1436	4,70% [-1,50%; 11,00%] p=0,1397
Gesamtansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=NA					
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	10/10 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Hochrisiko	72/76 (94,7%)	72/78 (92,3%)	1,50 [0,41; 5,54] p=0,5421	1,03 [0,94; 1,11] p=0,5403	2,40% [-5,30%; 10,20%] p=0,5394
Standardrisiko	251/264 (95,1%)	244/266 (91,7%)	1,74 [0,86; 3,53] p=0,1212	1,04 [0,99; 1,08] p=0,1214	3,30% [-0,90%; 7,60%] p=0,1197
Gesamtansprechen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2226					
ECOG-PS 0	213/221 (96,4%)	211/230 (91,7%)	2,40 [1,03; 5,60] p=0,0380	1,05 [1,00; 1,10] p=0,0373	4,60% [0,30%; 9,00%] p=0,0355
ECOG-PS ≥1	125/134 (93,3%)	115/124 (92,7%)	1,09 [0,42; 2,83] p=0,8648	1,01 [0,94; 1,08] p=0,8647	0,50% [-5,70%; 6,80%] p=0,8647

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

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
Gesamtansprechen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8931					
≤65 kg	80/82 (97,6%)	107/114 (93,9%)	2,62 [0,53; 12,94] p=0,2232	1,04 [0,98; 1,10] p=0,1920	3,70% [-1,80%; 9,20%] p=0,1895
>65 bis 85 kg	167/175 (95,4%)	137/149 (91,9%)	1,83 [0,73; 4,60] p=0,1950	1,04 [0,98; 1,10] p=0,2054	3,50% [-1,90%; 8,80%] p=0,2024
>85 kg	91/97 (93,8%)	82/91 (90,1%)	1,67 [0,57; 4,88] p=0,3501	1,04 [0,96; 1,13] p=0,3535	3,70% [-4,10%; 11,50%] p=0,3510
Gesamtansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8169					
<60 ml/min	30/32 (93,8%)	25/30 (83,3%)	3,00 [0,54; 16,81] p=0,1989	1,13 [0,94; 1,35] p=0,2080	10,40% [-5,30%; 26,20%] p=0,1950
60 bis <90 ml/min	141/147 (95,9%)	131/140 (93,6%)	1,61 [0,56; 4,66] p=0,3727	1,02 [0,97; 1,08] p=0,3751	2,30% [-2,80%; 7,50%] p=0,3737
≥90 ml/min	167/175 (95,4%)	170/184 (92,4%)	1,72 [0,70; 4,21] p=0,2311	1,03 [0,98; 1,09] p=0,2285	3,00% [-1,90%; 8,00%] p=0,2267
Gesamtansprechen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0952					
normal	298/311 (95,8%)	280/305 (91,8%)	2,05 [1,03; 4,08] p=0,0384	1,04 [1,00; 1,09] p=0,0396	4,00% [0,20%; 7,80%] p=0,0382
beeinträchtigt	40/44 (90,9%)	46/48 (95,8%)	0,43 [0,08; 2,50] p=0,3419	0,95 [0,85; 1,06] p=0,3494	-4,90% [-15,10%; 5,30%] p=0,3442
Gesamtansprechen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9039					
Europa	306/321 (95,3%)	292/316 (92,4%)	1,68 [0,86; 3,26] p=0,1243	1,03 [0,99; 1,07] p=0,1254	2,90% [-0,80%; 6,60%] p=0,1240

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

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
Australien	32/34 (94,1%)	34/38 (89,5%)	1,88 [0,32; 10,99] p=0,4797	1,05 [0,92; 1,21] p=0,4713	4,60% [-7,90%; 17,20%] p=0,4687

Zeit bis zum AnsprechenTabelle-38 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser					
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	198/355 (55,8%)	10,15 [9,96; 10,35]	229/354 (64,7%)	10,15 [10,02; 10,15]	0,86 [0,71; 1,05] p=0,1358
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5243					
männlich	118/211 (55,9%)	10,15 [9,72; 10,38]	128/205 (62,4%)	10,15 [10,05; 10,15]	0,92 [0,71; 1,18] p=0,4910
weiblich	80/144 (55,6%)	10,15 [10,15; 10,51]	101/149 (67,8%)	10,15 [9,36; 10,15]	0,80 [0,59; 1,07] p=0,1301
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7889					
<65 Jahre	142/261 (54,4%)	10,15 [9,92; 10,45]	172/267 (64,4%)	10,15 [9,99; 10,15]	0,87 [0,70; 1,09] p=0,2200
≥65 Jahre	56/94 (59,6%)	10,15 [9,66; 10,38]	57/87 (65,5%)	10,15 [9,53; 10,28]	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3340
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0100					
<50 Jahre	39/54 (72,2%)	9,27 [6,90; 10,15]	32/54 (59,3%)	10,58 [9,99; 11,30]	1,66 [1,03; 2,65] p=0,0358
50 bis <65 Jahre	103/207 (49,8%)	10,35 [10,15; 11,53]	140/213 (65,7%)	10,15 [9,46; 10,15]	0,73 [0,57; 0,94] p=0,0158
≥65 Jahre	56/94 (59,6%)	10,15 [9,66; 10,38]	57/87 (65,5%)	10,15 [9,53; 10,28]	0,83 [0,57; 1,21] p=0,3340
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6298					
weiß	185/330 (56,1%)	10,15 [9,92; 10,38]	209/323 (64,7%)	10,15 [10,05; 10,15]	0,87 [0,71; 1,06] p=0,1744
andere	13/25 (52,0%)	10,15 [8,80; NA]	20/31 (64,5%)	9,99 [7,46; 10,15]	0,73 [0,36; 1,47] p=0,3725
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3845					
Stadium I	101/186 (54,3%)	10,15 [9,69; 10,45]	116/178 (65,2%)	10,15 [9,63; 10,28]	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4188

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Stadium II	64/114 (56,1%)	10,35 [9,72; 11,14]	85/125 (68,0%)	10,15 [9,43; 10,15]	0,72 [0,52; 1,00] p=0,0517
Stadium III	33/55 (60,0%)	10,15 [9,27; 10,15]	27/50 (54,0%)	10,15 [9,82; 11,17]	1,13 [0,68; 1,89] p=0,6461
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5078					
IgG	95/204 (46,6%)	10,45 [10,15; 11,70]	105/185 (56,8%)	10,15 [10,15; 10,61]	0,78 [0,59; 1,04] p=0,0885
Nicht-IgG	53/78 (67,9%)	8,94 [5,62; 10,15]	72/96 (75,0%)	7,75 [5,29; 10,05]	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6336
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6495					
Hochrisiko	45/76 (59,2%)	10,12 [9,27; 10,51]	49/78 (62,8%)	9,82 [8,67; 10,15]	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8105
Standardrisiko	143/264 (54,2%)	10,15 [9,99; 10,41]	174/266 (65,4%)	10,15 [NA; NA]	0,83 [0,66; 1,04] p=0,0985
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	9,10 [3,84; 10,45]	6/10 (60,0%)	9,49 [2,30; NA]	1,18 [0,43; 3,27] p=0,7466
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0767					
ECOG-PS 0	124/221 (56,1%)	10,15 [9,79; 10,45]	157/230 (68,3%)	10,02 [9,20; 10,15]	0,76 [0,60; 0,96] p=0,0211
ECOG-PS ≥1	74/134 (55,2%)	10,15 [9,66; 10,35]	72/124 (58,1%)	10,15 [10,15; 10,58]	1,12 [0,81; 1,55] p=0,4940
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4984					
≤65 kg	47/82 (57,3%)	10,15 [9,43; 11,70]	78/114 (68,4%)	10,15 [9,46; 10,15]	0,82 [0,57; 1,18] p=0,2932
>65 bis 85 kg	103/175 (58,9%)	9,96 [9,27; 10,15]	92/149 (61,7%)	10,15 [9,76; 10,15]	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9152
>85 kg	47/97 (48,5%)	10,38 [10,15; 11,14]	59/91 (64,8%)	10,15 [9,33; 10,48]	0,74 [0,50; 1,08] p=0,1213
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2440					
<60 ml/min	18/32 (56,3%)	10,15 [5,32; 13,90]	25/30 (83,3%)	10,12 [7,33; 10,15]	0,65 [0,35; 1,21] p=0,1752
60 bis <90 ml/min	77/147 (52,4%)	10,15 [9,99; 10,64]	90/140 (64,3%)	10,15 [9,63; 10,32]	0,77 [0,57; 1,04] 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
≥90 ml/min	102/175 (58,3%)	10,15 [9,66; 10,32]	114/184 (62,0%)	10,15 [9,82; 10,19]	1,00 [0,77; 1,31] p=1,0000
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7409					
normal	171/311 (55,0%)	10,15 [9,96; 10,38]	199/305 (65,2%)	10,15 [9,99; 10,15]	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1273
beeinträchtigt	27/44 (61,4%)	9,99 [8,02; 12,78]	29/48 (60,4%)	10,15 [8,77; 10,48]	0,98 [0,58; 1,67] p=0,9556
Zeit bis zum kompletten Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4641					
Europa	176/321 (54,8%)	10,15 [10,05; 10,41]	201/316 (63,6%)	10,15 [10,05; 10,15]	0,85 [0,69; 1,04] p=0,1077
Australien	22/34 (64,7%)	9,72 [8,77; 10,15]	28/38 (73,7%)	9,66 [7,49; 10,84]	1,05 [0,59; 1,88] p=0,8575
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser					
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	340/355 (95,8%)	1,97 [1,91; 2,00]	329/354 (92,9%)	2,46 [2,04; 2,83]	1,27 [1,09; 1,48] p=0,0025
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0512					
männlich	200/211 (94,8%)	1,97 [1,91; 2,04]	185/205 (90,2%)	2,83 [2,14; 2,92]	1,46 [1,19; 1,78] p=0,0003
weiblich	140/144 (97,2%)	1,97 [1,91; 2,00]	144/149 (96,6%)	2,07 [1,97; 2,79]	1,08 [0,85; 1,36] p=0,5371
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8261					
<65 Jahre	249/261 (95,4%)	1,97 [1,91; 2,07]	249/267 (93,3%)	2,37 [1,97; 2,83]	1,26 [1,05; 1,50] p=0,0113
≥65 Jahre	91/94 (96,8%)	1,92 [1,91; 2,00]	80/87 (92,0%)	2,76 [2,00; 2,92]	1,34 [0,99; 1,82] p=0,0556
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7172					
<50 Jahre	52/54 (96,3%)	2,02 [1,87; 2,79]	49/54 (90,7%)	2,79 [1,97; 3,94]	1,44 [0,97; 2,13] p=0,0735
50 bis <65 Jahre	197/207 (95,2%)	1,97 [1,91; 2,07]	200/213 (93,9%)	2,33 [1,97; 2,83]	1,21 [0,99; 1,48] p=0,0567
≥65 Jahre	91/94 (96,8%)	1,92 [1,91; 2,00]	80/87 (92,0%)	2,76 [2,00; 2,92]	1,34 [0,99; 1,82] p=0,0556

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5139					
weiß	315/330 (95,5%)	1,97 [1,91; 2,00]	299/323 (92,6%)	2,76 [2,07; 2,86]	1,29 [1,10; 1,52] p=0,0014
andere	25/25 (100,0%)	1,97 [1,08; 2,96]	30/31 (96,8%)	1,97 [1,87; 2,79]	1,04 [0,61; 1,78] p=0,8846
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4808					
Stadium I	179/186 (96,2%)	2,00 [1,91; 2,14]	163/178 (91,6%)	2,83 [2,00; 2,89]	1,40 [1,13; 1,74] p=0,0021
Stadium II	108/114 (94,7%)	1,94 [1,91; 2,00]	120/125 (96,0%)	2,20 [1,97; 2,83]	1,12 [0,87; 1,46] p=0,3805
Stadium III	53/55 (96,4%)	1,94 [1,87; 2,00]	45/50 (90,0%)	2,17 [1,91; 3,02]	1,32 [0,89; 1,97] p=0,1686
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1557					
IgG	193/204 (94,6%)	2,76 [2,04; 2,83]	165/185 (89,2%)	3,19 [2,89; 4,07]	1,50 [1,21; 1,85] p=0,0002
Nicht-IgG	76/78 (97,4%)	1,91 [1,08; 1,94]	94/96 (97,9%)	1,91 [1,87; 2,00]	1,11 [0,82; 1,50] p=0,5097
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2881					
Hochrisiko	75/76 (98,7%)	1,97 [1,91; 2,00]	75/78 (96,2%)	2,17 [1,94; 2,89]	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3168
Standardrisiko	250/264 (94,7%)	1,97 [1,91; 2,07]	245/266 (92,1%)	2,55 [2,00; 2,83]	1,26 [1,06; 1,51] p=0,0099
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	1,91 [1,05; 2,14]	9/10 (90,0%)	3,40 [1,08; 10,15]	3,21 [1,19; 8,60] p=0,0208
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9560					
ECOG-PS 0	212/221 (95,9%)	1,97 [1,91; 2,10]	213/230 (92,6%)	2,66 [2,00; 2,86]	1,28 [1,06; 1,55] p=0,0115
ECOG-PS ≥1	128/134 (95,5%)	1,91 [1,87; 1,97]	116/124 (93,5%)	2,28 [1,97; 2,89]	1,26 [0,98; 1,62] p=0,0731
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8232					

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
≤65 kg	80/82 (97,6%)	1,97 [1,91; 2,10]	109/114 (95,6%)	2,37 [2,00; 2,83]	1,21 [0,91; 1,62] p=0,1954
>65 bis 85 kg	168/175 (96,0%)	1,91 [1,91; 1,97]	142/149 (95,3%)	2,37 [1,97; 2,89]	1,32 [1,05; 1,65] p=0,0160
>85 kg	91/97 (93,8%)	2,23 [1,94; 2,83]	78/91 (85,7%)	2,83 [1,97; 3,75]	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0607
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8220					
<60 ml/min	31/32 (96,9%)	1,91 [1,05; 2,00]	30/30 (100,0%)	2,78 [2,00; 3,38]	1,31 [0,79; 2,20] p=0,2973
60 bis <90 ml/min	141/147 (95,9%)	1,97 [1,91; 2,04]	132/140 (94,3%)	2,38 [1,97; 2,83]	1,22 [0,96; 1,54] p=0,1052
≥90 ml/min	167/175 (95,4%)	1,97 [1,91; 2,23]	167/184 (90,8%)	2,43 [1,97; 2,89]	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0065
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3646					
normal	297/311 (95,5%)	1,97 [1,91; 2,04]	284/305 (93,1%)	2,37 [2,00; 2,83]	1,25 [1,06; 1,47] p=0,0086
beeinträchtigt	43/44 (97,7%)	1,89 [1,08; 1,97]	44/48 (91,7%)	2,81 [1,91; 3,02]	1,48 [0,97; 2,27] p=0,0710
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5057					
Europa	306/321 (95,3%)	1,97 [1,91; 2,00]	293/316 (92,7%)	2,46 [2,04; 2,83]	1,25 [1,07; 1,48] p=0,0057
Australien	34/34 (100,0%)	1,91 [1,87; 2,76]	36/38 (94,7%)	2,38 [1,91; 2,92]	1,53 [0,94; 2,47] p=0,0849
Zeit bis zum Gesamtansprechen					
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	350/355 (98,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	348/354 (98,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,17 [1,00; 1,35] p=0,0457
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2616					
männlich	208/211 (98,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	200/205 (97,6%)	1,05 [NA; NA]	1,25 [1,03; 1,52] p=0,0249
weiblich	142/144 (98,6%)	1,03 [0,99; 1,05]	148/149 (99,3%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6470
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6553					

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<65 Jahre	257/261 (98,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	263/267 (98,5%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,19 [1,00; 1,41] p=0,0526
≥65 Jahre	93/94 (98,9%)	1,05 [0,99; 1,05]	85/87 (97,7%)	1,05 [0,99; 1,08]	1,14 [0,85; 1,53] p=0,3850
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8909					
<50 Jahre	54/54 (100,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	53/54 (98,1%)	1,05 [0,99; 1,12]	1,24 [0,84; 1,82] p=0,2764
50 bis <65 Jahre	203/207 (98,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	210/213 (98,6%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,18 [0,97; 1,43] p=0,0909
≥65 Jahre	93/94 (98,9%)	1,05 [0,99; 1,05]	85/87 (97,7%)	1,05 [0,99; 1,08]	1,14 [0,85; 1,53] p=0,3850
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9877					
weiß	325/330 (98,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	317/323 (98,1%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,16 [1,00; 1,36] p=0,0560
andere	25/25 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	31/31 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,05]	1,17 [0,68; 2,00] p=0,5753
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5458					
Stadium I	183/186 (98,4%)	1,05 [0,99; 1,05]	174/178 (97,8%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,08 [0,88; 1,33] p=0,4843
Stadium II	112/114 (98,2%)	1,02 [0,99; 1,05]	124/125 (99,2%)	1,05 [1,02; 1,08]	1,28 [0,99; 1,66] p=0,0621
Stadium III	55/55 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	49/50 (98,0%)	1,05 [1,02; 1,12]	1,25 [0,85; 1,84] p=0,2639
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2960					
IgG	201/204 (98,5%)	1,02 [0,99; 1,05]	180/185 (97,3%)	1,05 [NA; NA]	1,28 [1,05; 1,57] p=0,0156
Nicht-IgG	78/78 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	96/96 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6098
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7447					
Hochrisiko	76/76 (100,0%)	1,02 [0,99; 1,05]	77/78 (98,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,15 [0,83; 1,59] p=0,3896
Standardrisiko	259/264 (98,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	261/266 (98,1%)	1,05 [NA; NA]	1,18 [0,99; 1,40] p=0,0585

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,87]	10/10 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3288
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5663					
ECOG-PS 0	219/221 (99,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	227/230 (98,7%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,22 [1,01; 1,47] p=0,0376
ECOG-PS ≥1	131/134 (97,8%)	1,02 [0,99; 1,05]	121/124 (97,6%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4361
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8603					
≤65 kg	81/82 (98,8%)	1,02 [0,99; 1,05]	113/114 (99,1%)	1,02 [0,99; 1,05]	1,11 [0,83; 1,48] p=0,4825
>65 bis 85 kg	173/175 (98,9%)	1,02 [0,99; 1,05]	148/149 (99,3%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,25 [1,00; 1,56] p=0,0513
>85 kg	95/97 (97,9%)	1,02 [0,99; 1,05]	87/91 (95,6%)	1,05 [NA; NA]	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1719
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8007					
<60 ml/min	32/32 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,12]	30/30 (100,0%)	1,28 [0,99; 2,14]	1,37 [0,83; 2,27] p=0,2208
60 bis <90 ml/min	145/147 (98,6%)	1,02 [0,99; 1,05]	137/140 (97,9%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2670
≥90 ml/min	172/175 (98,3%)	1,02 [0,99; 1,05]	181/184 (98,4%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,18 [0,95; 1,45] p=0,1261
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2794					
normal	307/311 (98,7%)	1,02 [0,99; 1,05]	299/305 (98,0%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,19 [1,02; 1,40] p=0,0298
beeinträchtigt	43/44 (97,7%)	1,05 [0,99; 1,05]	48/48 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,08]	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8481
Zeit bis zum Gesamtansprechen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4467					
Europa	316/321 (98,4%)	1,02 [1,02; 1,05]	310/316 (98,1%)	1,05 [1,02; 1,05]	1,15 [0,98; 1,35] p=0,0816
Australien	34/34 (100,0%)	0,99 [0,99; 1,05]	38/38 (100,0%)	1,05 [0,99; 1,05]	1,43 [0,88; 2,32] p=0,1483

Dauer des AnsprechensTabelle-39 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer des Ansprechens					
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	7/343 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/332 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,38; 3,38] p=0,8182
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9965					
weiß	6/318 (1,9%)	NA [NA; NA]	5/303 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,34; 3,69] p=0,8445
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 17,91] p=0,9364
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9915					
Europa	6/311 (1,9%)	NA [NA; NA]	6/298 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,30; 2,92] p=0,9160
Australien	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

MRD-NegativitätsrateTabelle-40 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
MRD-Negativitätsrate					
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	204/355 (57,5%)	115/354 (32,5%)	2,79 [2,06; 3,78] p<0,0001	1,77 [1,49; 2,11] p<0,0001	25,00% [17,90%; 32,10%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0547					
männlich	108/211 (51,2%)	66/205 (32,2%)	2,21 [1,48; 3,29] p<0,0001	1,59 [1,25; 2,02] p=0,0001	19,00% [9,70%; 28,30%] p<0,0001
weiblich	96/144 (66,7%)	49/149 (32,9%)	4,08 [2,51; 6,64] p<0,0001	2,03 [1,57; 2,62] p<0,0001	33,80% [23,00%; 44,60%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1965					
<65 Jahre	157/261 (60,2%)	86/267 (32,2%)	3,18 [2,22; 4,54] p<0,0001	1,87 [1,53; 2,28] p<0,0001	27,90% [19,80%; 36,10%] p<0,0001
≥65 Jahre	47/94 (50,0%)	29/87 (33,3%)	2,00 [1,10; 3,65] p=0,0236	1,50 [1,05; 2,15] p=0,0270	16,70% [2,50%; 30,80%] p=0,0210
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1233					
<50 Jahre	29/54 (53,7%)	21/54 (38,9%)	1,82 [0,85; 3,92] p=0,1244	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1284	14,80% [-3,80%; 33,40%] p=0,1185
50 bis <65 Jahre	128/207 (61,8%)	65/213 (30,5%)	3,69 [2,46; 5,53] p<0,0001	2,03 [1,61; 2,55] p<0,0001	31,30% [22,30%; 40,40%] p<0,0001
≥65 Jahre	47/94 (50,0%)	29/87 (33,3%)	2,00 [1,10; 3,65] p=0,0236	1,50 [1,05; 2,15] p=0,0270	16,70% [2,50%; 30,80%] p=0,0210
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2280					
weiß	191/330 (57,9%)	102/323 (31,6%)	2,98 [2,16; 4,10] p<0,0001	1,83 [1,52; 2,21] p<0,0001	26,30% [18,90%; 33,70%] p<0,0001

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

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
andere	13/25 (52,0%)	13/31 (41,9%)	1,50 [0,52; 4,33] p=0,4569	1,24 [0,71; 2,17] p=0,4514	10,10% [-16,10%; 36,20%] p=0,4511
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9764					
Stadium I	109/186 (58,6%)	58/178 (32,6%)	2,93 [1,91; 4,49] p<0,0001	1,80 [1,41; 2,29] p<0,0001	26,00% [16,10%; 35,90%] p<0,0001
Stadium II	65/114 (57,0%)	41/125 (32,8%)	2,72 [1,61; 4,60] p=0,0002	1,74 [1,29; 2,34] p=0,0003	24,20% [12,00%; 36,50%] p=0,0001
Stadium III	30/55 (54,5%)	15/50 (30,0%)	2,80 [1,25; 6,26] p=0,0115	1,82 [1,12; 2,96] p=0,0162	24,50% [6,30%; 42,80%] p=0,0085
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8643					
IgG	113/204 (55,4%)	57/185 (30,8%)	2,79 [1,84; 4,23] p<0,0001	1,80 [1,40; 2,31] p<0,0001	24,60% [15,10%; 34,10%] p<0,0001
Nicht-IgG	50/78 (64,1%)	36/96 (37,5%)	2,98 [1,60; 5,53] p=0,0005	1,71 [1,26; 2,32] p=0,0006	26,60% [12,20%; 41,00%] p=0,0003
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1008					
Hochrisiko	36/76 (47,4%)	28/78 (35,9%)	1,61 [0,84; 3,06] p=0,1500	1,32 [0,90; 1,93] p=0,1522	11,50% [-4,00%; 26,90%] p=0,1461
Standardrisiko	158/264 (59,8%)	85/266 (32,0%)	3,17 [2,22; 4,53] p<0,0001	1,87 [1,53; 2,29] p<0,0001	27,90% [19,70%; 36,00%] p<0,0001
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	2/10 (20,0%)	8,00 [1,22; 52,69] p=0,0250	3,33 [0,92; 12,11] p=0,0674	46,70% [12,30%; 81,10%] p=0,0078
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4390					
ECOG-PS 0	129/221 (58,4%)	72/230 (31,3%)	3,08 [2,09; 4,53] p<0,0001	1,86 [1,49; 2,33] p<0,0001	27,10% [18,20%; 35,90%] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	75/134 (56,0%)	43/124 (34,7%)	2,40 [1,45; 3,96] p=0,0006	1,61 [1,21; 2,15] p=0,0010	21,30% [9,40%; 33,20%] p=0,0004
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9981					

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

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
≤65 kg	46/82 (56,1%)	36/114 (31,6%)	2,77 [1,54; 4,99] p=0,0006	1,78 [1,28; 2,47] p=0,0007	24,50% [10,80%; 38,20%] p=0,0005
>65 bis 85 kg	103/175 (58,9%)	50/149 (33,6%)	2,83 [1,80; 4,46] p<0,0001	1,75 [1,36; 2,27] p<0,0001	25,30% [14,80%; 35,80%] p<0,0001
>85 kg	55/97 (56,7%)	29/91 (31,9%)	2,80 [1,54; 5,08] p=0,0006	1,78 [1,26; 2,52] p=0,0011	24,80% [11,10%; 38,60%] p=0,0004
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2058					
<60 ml/min	21/32 (65,6%)	7/30 (23,3%)	6,27 [2,05; 19,17] p=0,0009	2,81 [1,40; 5,64] p=0,0036	42,30% [19,90%; 64,60%] p=0,0002
60 bis <90 ml/min	80/147 (54,4%)	49/140 (35,0%)	2,22 [1,38; 3,57] p=0,0010	1,55 [1,19; 2,04] p=0,0013	19,40% [8,10%; 30,70%] p=0,0007
≥90 ml/min	103/175 (58,9%)	59/184 (32,1%)	3,03 [1,97; 4,67] p<0,0001	1,84 [1,44; 2,34] p<0,0001	26,80% [16,90%; 36,70%] p<0,0001
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8785					
normal	178/311 (57,2%)	98/305 (32,1%)	2,83 [2,03; 3,93] p<0,0001	1,78 [1,47; 2,15] p<0,0001	25,10% [17,50%; 32,70%] p<0,0001
beeinträchtigt	26/44 (59,1%)	17/48 (35,4%)	2,63 [1,13; 6,12] p=0,0238	1,67 [1,06; 2,63] p=0,0272	23,70% [3,80%; 43,50%] p=0,0194
MRD-Negativitätsrate, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3177					
Europa	183/321 (57,0%)	105/316 (33,2%)	2,67 [1,93; 3,68] p<0,0001	1,72 [1,43; 2,06] p<0,0001	23,80% [16,30%; 31,30%] p<0,0001
Australien	21/34 (61,8%)	10/38 (26,3%)	4,52 [1,66; 12,29] p=0,0026	2,35 [1,30; 4,25] p=0,0049	35,40% [13,90%; 57,00%] p=0,0012

Dauer der MRD-NegativitätTabelle-41 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer der MRD-Negativität*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Dauer der MRD-Negativität					
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	20/267 (7,5%)	NA [NA; NA]	36/168 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,19; 0,56] p<0,0001
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0163					
männlich	17/150 (11,3%)	NA [NA; NA]	19/94 (20,2%)	NA [42,61; NA]	0,51 [0,27; 0,99] p=0,0455
weiblich	3/117 (2,6%)	NA [NA; NA]	17/74 (23,0%)	NA [41,99; NA]	0,10 [0,03; 0,33] p=0,0002
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0492					
<65 Jahre	12/204 (5,9%)	NA [NA; NA]	29/125 (23,2%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,11; 0,43] p<0,0001
≥65 Jahre	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [42,61; NA]	0,76 [0,28; 2,09] p=0,5944
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1381					
<50 Jahre	2/36 (5,6%)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,05; 1,37] p=0,1139
50 bis <65 Jahre	10/168 (6,0%)	NA [NA; NA]	24/99 (24,2%)	NA [41,99; NA]	0,21 [0,10; 0,44] p<0,0001
≥65 Jahre	8/63 (12,7%)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3%)	NA [42,61; NA]	0,76 [0,28; 2,09] p=0,5944
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9865					
weiß	20/251 (8,0%)	NA [NA; NA]	31/150 (20,7%)	NA [42,61; NA]	0,34 [0,19; 0,60] p=0,0002
andere	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/18 (27,8%)	NA [24,05; NA]	NA [NA; NA] p=0,9964
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6828					
Stadium I	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	12/88 (13,6%)	NA [41,99; NA]	0,36 [0,15; 0,88] p=0,0245

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
Stadium II	9/84 (10,7%)	NA [NA; NA]	16/58 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,15; 0,76] p=0,0087
Stadium III	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	8/21 (38,1%)	42,61 [24,05; NA]	0,19 [0,05; 0,71] p=0,0141
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7860					
IgG	9/153 (5,9%)	NA [NA; NA]	18/89 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,11; 0,53] p=0,0005
Nicht-IgG	6/63 (9,5%)	NA [NA; NA]	15/50 (30,0%)	NA [41,99; NA]	0,29 [0,11; 0,74] p=0,0102
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5965					
Hochrisiko	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	15/37 (40,5%)	NA [23,03; NA]	0,46 [0,20; 1,01] p=0,0541
Standardrisiko	10/204 (4,9%)	NA [NA; NA]	21/128 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,12; 0,55] p=0,0004
Unbestimmt	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2543					
ECOG-PS 0	11/168 (6,5%)	NA [NA; NA]	14/101 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,20; 0,97] p=0,0414
ECOG-PS ≥1	9/99 (9,1%)	NA [NA; NA]	22/67 (32,8%)	42,61 [36,90; NA]	0,22 [0,10; 0,49] p=0,0002
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4780					
≤65 kg	3/63 (4,8%)	NA [NA; NA]	13/56 (23,2%)	NA [NA; NA]	0,17 [0,05; 0,61] p=0,0064
>65 bis 85 kg	12/131 (9,2%)	NA [NA; NA]	14/70 (20,0%)	NA [41,99; NA]	0,42 [0,20; 0,91] p=0,0283
>85 kg	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,09; 0,82] p=0,0211
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4047					
<60 ml/min	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [8,74; NA]	0,17 [0,01; 1,96] p=0,1557
60 bis <90 ml/min	9/109 (8,3%)	NA [NA; NA]	12/76 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,20; 1,14] p=0,0942
≥90 ml/min	10/131 (7,6%)	NA [NA; NA]	22/85 (25,9%)	NA [41,99; NA]	0,25 [0,12; 0,53] p=0,0003

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	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1691					
normal	15/234 (6,4%)	NA [NA; NA]	32/146 (21,9%)	NA [42,61; NA]	0,26 [0,14; 0,48] p<0,0001
beeinträchtigt	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	4/22 (18,2%)	NA [36,90; NA]	0,72 [0,19; 2,70] p=0,6297
Dauer der MRD-Negativität, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9827					
Europa	20/240 (8,3%)	NA [NA; NA]	31/153 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,21; 0,65] p=0,0006
Australien	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/15 (33,3%)	41,99 [18,43; NA]	NA [NA; NA] p=0,9969

Zeit bis zur nachfolgenden MyelomtherapieTabelle-42 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
1. Datenschnitt (01.08.2023)					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie					
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	8/355 (2,3%)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0110
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7783					
männlich	4/211 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/205 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,10; 0,97] p=0,0447
weiblich	4/144 (2,8%)	NA [NA; NA]	10/149 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1204
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6492					
<65 Jahre	5/261 (1,9%)	NA [NA; NA]	16/267 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,11; 0,84] p=0,0210
≥65 Jahre	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,83] p=0,2684
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1295					
<50 Jahre	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,26; 9,12] p=0,6442
50 bis <65 Jahre	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	14/213 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0092
≥65 Jahre	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,83] p=0,2684
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3913					
weiß	7/330 (2,1%)	NA [NA; NA]	21/323 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,14; 0,75] p=0,0085
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,07; 17,59] p=0,9463
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6322					
Stadium I	2/186 (1,1%)	NA [NA; NA]	8/178 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0707

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

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
Stadium II	3/114 (2,6%)	NA [NA; NA]	10/125 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,10] p=0,0701
Stadium III	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,14; 2,90] p=0,5722
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7016					
IgG	5/204 (2,5%)	NA [NA; NA]	12/185 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,13; 1,04] p=0,0591
Nicht-IgG	2/78 (2,6%)	NA [NA; NA]	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,06; 1,21] p=0,0861
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7484					
Hochrisiko	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	7/78 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,17; 1,96] p=0,3770
Standardrisiko	4/264 (1,5%)	NA [NA; NA]	13/266 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,10; 0,92] p=0,0346
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [6,50; NA]	NA [NA; NA] p=0,9978
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6789					
ECOG-PS 0	5/221 (2,3%)	NA [NA; NA]	16/230 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,11; 0,85] p=0,0230
ECOG-PS ≥1	3/134 (2,2%)	NA [NA; NA]	6/124 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,11; 1,80] p=0,2608
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9702					
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	6/114 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,09; 2,17] p=0,3123
>65 bis 85 kg	6/175 (3,4%)	NA [NA; NA]	9/149 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,20; 1,56] p=0,2648
>85 kg	0/97 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/91 (7,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9933
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4772					
<60 ml/min	0/32 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984
60 bis <90 ml/min	2/147 (1,4%)	NA [NA; NA]	10/140 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,18 [0,04; 0,83] p=0,0276

Subgruppe	D-VRd		VRd		D-VRd vs. VRd HR [95%-KI] p-Wert ^c
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	
≥90 ml/min	6/175 (3,4%)	NA [NA; NA]	11/184 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,21; 1,52] p=0,2576
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6257					
normal	7/311 (2,3%)	NA [NA; NA]	17/305 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,16; 0,94] p=0,0357
beeinträchtigt	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,03; 1,89] p=0,1683
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8010					
Europa	7/321 (2,2%)	NA [NA; NA]	18/316 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,15; 0,88] p=0,0252
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,03; 2,54] p=0,2600

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

EQ-5D VAS

Tabelle -43 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte								
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	112/355 (31,5%)	NA [NA; NA]	116/354 (32,8%)	NA [12,19; NA]	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7355	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7360	-1,20% [-8,00%; 5,60%] p=0,7358	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9791
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9076								
männlich	66/211 (31,3%)	NA [NA; NA]	67/205 (32,7%)	12,45 [11,73; NA]	0,94 [0,62; 1,42] p=0,7593	0,96 [0,72; 1,27] p=0,7590	-1,40% [-10,40%; 7,60%] p=0,7590	0,99 [0,70; 1,39] p=0,9427
weiblich	46/144 (31,9%)	NA [NA; NA]	49/149 (32,9%)	NA [11,07; NA]	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8636	0,97 [0,70; 1,35] p=0,8634	-0,90% [-11,70%; 9,80%] p=0,8633	1,03 [0,69; 1,54] p=0,8766
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0181								
<65 Jahre	83/261 (31,8%)	NA [NA; NA]	72/267 (27,0%)	NA [12,45; NA]	1,26 [0,87; 1,84] p=0,2231	1,18 [0,90; 1,54] p=0,2236	4,80% [-2,90%; 12,60%] p=0,2222	1,23 [0,90; 1,69] p=0,1972
≥65 Jahre	29/94 (30,9%)	NA [NA; NA]	44/87 (50,6%)	9,23 [4,37; 12,19]	0,44 [0,24; 0,80] p=0,0070	0,61 [0,42; 0,88] p=0,0083	-19,70% [-33,80%; -5,70%] p=0,0060	0,63 [0,39; 1,01] p=0,0533
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0277								

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
<50 Jahre	22/54 (40,7%)	NA [9,17; NA]	14/54 (25,9%)	12,45 [12,45; NA]	1,96 [0,87; 4,44] p=0,1041	1,57 [0,90; 2,73] p=0,1097	14,80% [-2,70%; 32,40%] p=0,0982	1,92 [0,98; 3,77] p=0,0567
50 bis <65 Jahre	61/207 (29,5%)	NA [NA; NA]	58/213 (27,2%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,73; 1,71] p=0,6112	1,08 [0,80; 1,47] p=0,6109	2,20% [-6,40%; 10,90%] p=0,6108	1,10 [0,77; 1,58] p=0,6022
≥65 Jahre	29/94 (30,9%)	NA [NA; NA]	44/87 (50,6%)	9,23 [4,37; 12,19]	0,44 [0,24; 0,80] p=0,0070	0,61 [0,42; 0,88] p=0,0083	-19,70% [-33,80%; -5,70%] p=0,0060	0,63 [0,39; 1,01] p=0,0533
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1322								
weiß	102/330 (30,9%)	NA [NA; NA]	109/323 (33,7%)	NA [12,19; NA]	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4387	0,92 [0,73; 1,14] p=0,4386	-2,80% [-10,00%; 4,30%] p=0,4382	0,95 [0,72; 1,24] p=0,7031
andere	10/25 (40,0%)	NA [2,10; NA]	7/31 (22,6%)	11,24 [11,24; NA]	2,29 [0,71; 7,30] p=0,1625	1,77 [0,79; 3,98] p=0,1662	17,40% [-6,80%; 41,60%] p=0,1582	1,95 [0,74; 5,14] p=0,1794
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4693								
Stadium I	67/186 (36,0%)	NA [10,22; NA]	72/178 (40,4%)	11,73 [10,61; NA]	0,83 [0,54; 1,27] p=0,3854	0,89 [0,69; 1,16] p=0,3851	-4,40% [-14,40%; 5,60%] p=0,3845	0,92 [0,66; 1,29] p=0,6431
Stadium II	31/114 (27,2%)	NA [NA; NA]	35/125 (28,0%)	NA [12,19; NA]	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8894	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8892	-0,80% [-12,20%; 10,50%] p=0,8891	1,03 [0,64; 1,68] p=0,8942
Stadium III	14/55 (25,5%)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,68; 4,73] p=0,2367	1,59 [0,73; 3,47] p=0,2431	9,50% [-5,90%;	1,64 [0,69; 3,90] p=0,2673

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
							24,80% p=0,2275	
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9189								
IgG	64/204 (31,4%)	NA [NA; NA]	66/185 (35,7%)	12,45 [11,07; NA]	0,82 [0,54; 1,26] p=0,3695	0,88 [0,66; 1,16] p=0,3690	-4,30% [-13,70%; 5,10%] p=0,3691	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5844
Nicht-IgG	23/78 (29,5%)	NA [NA; NA]	31/96 (32,3%)	NA [12,19; NA]	0,88 [0,46; 1,68] p=0,6917	0,91 [0,58; 1,43] p=0,6917	-2,80% [-16,60%; 11,00%] p=0,6900	0,89 [0,52; 1,52] p=0,6670
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2182								
Hochrisiko	14/76 (18,4%)	NA [NA; NA]	24/78 (30,8%)	NA [11,24; NA]	0,51 [0,24; 1,08] p=0,0765	0,60 [0,34; 1,07] p=0,0822	-12,30% [-25,80%; 1,10%] p=0,0719	0,59 [0,31; 1,14] p=0,1189
Standardrisiko	90/264 (34,1%)	NA [NA; NA]	87/266 (32,7%)	NA [11,73; NA]	1,06 [0,74; 1,53] p=0,7357	1,04 [0,82; 1,33] p=0,7355	1,40% [-6,60%; 9,40%] p=0,7355	1,11 [0,82; 1,49] p=0,4986
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	8,23 [2,00; NA]	5/10 (50,0%)	NA [2,07; NA]	1,14 [0,23; 5,67] p=0,8728	1,07 [0,49; 2,33] p=0,8712	3,30% [-36,60%; 43,30%] p=0,8702	1,15 [0,38; 3,52] p=0,8073
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9756								
ECOG-PS 0	78/221 (35,3%)	NA [NA; NA]	81/230 (35,2%)	NA [11,24; NA]	1,00 [0,68; 1,48] p=0,9864	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9864	0,10% [-8,70%; 8,90%] p=0,9864	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9236
ECOG-PS ≥1	34/134 (25,4%)	NA [NA; NA]	35/124 (28,2%)	12,45 [11,73; NA]	0,86 [0,50; 1,50] p=0,6057	0,90 [0,60; 1,35] p=0,6051	-2,90% [-13,70%; 8,90%] p=0,9864	1,00 [0,62; 1,60] p=1,0000

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
							8,00% p=0,6053	
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5343								
≤ 65 kg	26/82 (31,7%)	NA [NA; NA]	30/114 (26,3%)	NA [12,19; NA]	1,30 [0,70; 2,43] p=0,4110	1,21 [0,78; 1,87] p=0,4084	5,40% [-7,50%; 18,30%] p=0,4132	1,29 [0,76; 2,18] p=0,3459
>65 bis 85 kg	50/175 (28,6%)	NA [NA; NA]	46/149 (30,9%)	NA [11,73; NA]	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6517	0,93 [0,66; 1,29] p=0,6510	-2,30% [-12,30%; 7,70%] p=0,6517	0,97 [0,65; 1,44] p=0,8667
>85 kg	36/97 (37,1%)	NA [11,30; NA]	40/91 (44,0%)	12,45 [8,54; NA]	0,75 [0,42; 1,35] p=0,3407	0,84 [0,60; 1,20] p=0,3402	-6,80% [-20,90%; 7,20%] p=0,3386	0,86 [0,55; 1,35] p=0,5162
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0867								
<60 ml/min	12/32 (37,5%)	NA [4,04; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	3,90 [1,09; 13,93] p=0,0311	2,81 [1,02; 7,77] p=0,0461	24,20% [3,40%; 44,90%] p=0,0223	3,40 [1,09; 10,58] p=0,0346
60 bis <90 ml/min	40/147 (27,2%)	NA [NA; NA]	44/140 (31,4%)	NA [11,24; NA]	0,82 [0,49; 1,36] p=0,4333	0,87 [0,60; 1,24] p=0,4330	-4,20% [-14,70%; 6,30%] p=0,4324	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6627
≥ 90 ml/min	60/175 (34,3%)	NA [NA; NA]	68/184 (37,0%)	12,45 [11,07; NA]	0,89 [0,58; 1,37] p=0,5979	0,93 [0,70; 1,23] p=0,5978	-2,70% [-12,60%; 7,20%] p=0,5971	0,94 [0,67; 1,33] p=0,7394
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 15 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3953								
normal	102/311 (32,8%)	NA [NA; NA]	102/305 (33,4%)	NA [12,19; NA]	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8650	0,98 [0,78; 1,23] p=0,8649	-0,60% [-8,10%; 7,20%] p=0,5971	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7597

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
							6,80% p=0,8649	
beeinträchtigt	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	14/48 (29,2%)	NA [11,24; NA]	0,71 [0,28; 1,83] p=0,4847	0,78 [0,39; 1,57] p=0,4854	-6,40% [-24,30%; 11,40%] p=0,4796	0,73 [0,33; 1,65] p=0,4548
EQ-5D VAS - Verschlechterung, Schwellenwert ≥15 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3816								
Europa	99/321 (30,8%)	NA [NA; NA]	105/316 (33,2%)	NA [11,73; NA]	0,90 [0,64; 1,25] p=0,5189	0,93 [0,74; 1,16] p=0,5188	-2,40% [-9,60%; 4,90%] p=0,5185	0,97 [0,74; 1,28] p=0,8317
Australien	13/34 (38,2%)	NA [4,04; NA]	11/38 (28,9%)	12,45 [11,24; NA]	1,52 [0,57; 4,07] p=0,4072	1,32 [0,69; 2,55] p=0,4059	9,30% [-12,50%; 31,10%] p=0,4034	1,41 [0,63; 3,15] p=0,4048

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte

Tabelle -44 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	215/355 (60,6%)	3,81 [2,30; 4,11]	195/354 (55,1%)	4,50 [4,01; 9,27]	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1354	1,10 [0,97; 1,24] p=0,1355	5,40% [-1,70%; 12,60%] p=0,1341	1,15 [0,95; 1,40] p=0,1507
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6198								
männlich	128/211 (60,7%)	3,88 [2,14; 4,60]	117/205 (57,1%)	4,14 [3,71; 8,90]	1,16 [0,79; 1,72] p=0,4574	1,06 [0,91; 1,25] p=0,4575	3,60% [-5,90%; 13,00%] p=0,4566	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4509
weiblich	87/144 (60,4%)	3,81 [2,14; 7,00]	78/149 (52,3%)	7,52 [4,07; 11,14]	1,39 [0,87; 2,21] p=0,1647	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1650	8,10% [-3,30%; 19,40%] p=0,1624	1,23 [0,91; 1,67] p=0,1847
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0554								
<65 Jahre	157/261 (60,2%)	3,81 [2,14; 4,27]	137/267 (51,3%)	9,13 [4,17; 10,84]	1,43 [1,01; 2,02] p=0,0411	1,17 [1,01; 1,37] p=0,0416	8,80% [0,40%; 17,30%] p=0,0400	1,28 [1,01; 1,61] p=0,0372
≥65 Jahre	58/94 (61,7%)	3,84 [2,27; 6,50]	58/87 (66,7%)	3,42 [2,04; 4,40]	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4879	0,93 [0,74; 1,15] p=0,4862	-5,00% [-18,90%; 9,00%] p=0,4856	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3469

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: Alter, Interaktion: p=0,0666								
<50 Jahre	33/54 (61,1%)	2,10 [2,00; NA]	25/54 (46,3%)	10,64 [8,67; 12,39]	1,82 [0,85; 3,92] p=0,1244	1,32 [0,92; 1,89] p=0,1280	14,80% [-3,80%; 33,40%] p=0,1185	1,74 [1,03; 2,95] p=0,0377
50 bis <65 Jahre	124/207 (59,9%)	3,98 [2,14; 4,70]	112/213 (52,6%)	4,60 [3,98; 10,09]	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1310	1,14 [0,96; 1,35] p=0,1314	7,30% [-2,10%; 16,80%] p=0,1294	1,18 [0,91; 1,52] p=0,2107
≥65 Jahre	58/94 (61,7%)	3,84 [2,27; 6,50]	58/87 (66,7%)	3,42 [2,04; 4,40]	0,81 [0,44; 1,48] p=0,4879	0,93 [0,74; 1,15] p=0,4862	-5,00% [-18,90%; 9,00%] p=0,4856	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3469
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0750								
weiß	198/330 (60,0%)	3,94 [2,33; 4,60]	180/323 (55,7%)	4,40 [3,98; 9,27]	1,19 [0,87; 1,63] p=0,2693	1,08 [0,94; 1,23] p=0,2697	4,30% [-3,30%; 11,80%] p=0,2685	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3580
andere	17/25 (68,0%)	2,04 [1,94; 3,81]	15/31 (48,4%)	9,13 [3,94; NA]	2,27 [0,76; 6,79] p=0,1440	1,41 [0,89; 2,21] p=0,1403	19,60% [-5,80%; 45,00%] p=0,1298	2,21 [1,09; 4,49] p=0,0275
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4561								
Stadium I	131/186 (70,4%)	2,30 [2,10; 3,84]	114/178 (64,0%)	3,98 [3,12; 5,06]	1,34 [0,86; 2,08] p=0,1948	1,10 [0,95; 1,27] p=0,1964	6,40% [-3,20%; 16,00%] p=0,1937	1,22 [0,94; 1,56] p=0,1278
Stadium II	60/114 (52,6%)	4,60 [2,14; 16,20]	55/125 (44,0%)	12,19 [4,40; NA]	1,41 [0,85; 2,35] p=0,1831	1,20 [0,92; 1,56] p=0,1828	8,60% [-4,00%; 21,30%] p=0,1807	1,23 [0,85; 1,78] p=0,2663

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 III	24/55 (43,6%)	NA [2,37; NA]	25/50 (50,0%)	4,86 [4,04; NA]	0,77 [0,36; 1,67] p=0,5159	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5139	-6,40% [-25,40%; 12,70%] p=0,5132	0,83 [0,48; 1,46] p=0,5258
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8768								
IgG	124/204 (60,8%)	3,84 [2,10; 4,40]	108/185 (58,4%)	4,14 [3,81; 7,52]	1,10 [0,74; 1,66] p=0,6295	1,04 [0,88; 1,23] p=0,6297	2,40% [-7,40%; 12,20%] p=0,6291	1,08 [0,83; 1,39] p=0,5796
Nicht-IgG	44/78 (56,4%)	4,04 [2,14; 10,38]	50/96 (52,1%)	6,96 [3,84; 12,19]	1,19 [0,65; 2,17] p=0,5701	1,08 [0,82; 1,42] p=0,5676	4,30% [-10,50%; 19,20%] p=0,5683	1,03 [0,69; 1,54] p=0,8913
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5621								
Hochrisiko	42/76 (55,3%)	5,75 [2,27; NA]	42/78 (53,8%)	4,86 [3,98; 12,19]	1,06 [0,56; 2,00] p=0,8603	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8598	1,40% [-14,30%; 17,10%] p=0,8598	1,01 [0,66; 1,56] p=0,9489
Standardrisiko	163/264 (61,7%)	3,81 [2,14; 4,07]	148/266 (55,6%)	4,40 [3,94; 9,27]	1,29 [0,91; 1,82] p=0,1540	1,11 [0,96; 1,28] p=0,1545	6,10% [-2,30%; 14,50%] p=0,1528	1,17 [0,94; 1,46] p=0,1695
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	2,07 [1,91; NA]	5/10 (50,0%)	NA [2,00; NA]	2,00 [0,39; 10,31] p=0,4142	1,33 [0,65; 2,73] p=0,4308	16,70% [-22,40%; 55,80%] p=0,4036	1,97 [0,67; 5,80] p=0,2166
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8620								
ECOG-PS 0	147/221 (66,5%)	2,30 [2,10; 3,91]	135/230 (58,7%)	4,14 [3,71; 7,00]	1,40 [0,95; 2,05] p=0,0867	1,13 [0,98; 1,31] p=0,0869	7,80% [-1,10%; 16,70%] p=0,0850	1,17 [0,93; 1,48] p=0,1852

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	68/134 (50,7%)	7,85 [3,81; NA]	60/124 (48,4%)	9,66 [4,21; NA]	1,10 [0,67; 1,79] p=0,7055	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7053	2,40% [-9,80%; 14,60%] p=0,7048	1,14 [0,80; 1,61] p=0,4760
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0952								
≤65 kg	48/82 (58,5%)	3,81 [2,07; 8,77]	46/114 (40,4%)	12,19 [7,06; NA]	2,09 [1,17; 3,72] p=0,0122	1,45 [1,09; 1,94] p=0,0114	18,20% [4,20%; 32,10%] p=0,0107	1,64 [1,09; 2,46] p=0,0166
>65 bis 85 kg	104/175 (59,4%)	3,81 [2,30; 4,63]	90/149 (60,4%)	4,35 [3,78; 9,27]	0,96 [0,61; 1,50] p=0,8587	0,98 [0,82; 1,18] p=0,8584	-1,00% [-11,70%; 9,70%] p=0,8584	1,03 [0,78; 1,36] p=0,8455
>85 kg	63/97 (64,9%)	3,81 [2,10; 5,75]	59/91 (64,8%)	3,75 [2,00; 4,27]	1,00 [0,55; 1,83] p=0,9871	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9870	0,10% [-13,50%; 13,80%] p=0,9870	0,96 [0,68; 1,37] p=0,8351
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2845								
<60 ml/min	14/32 (43,8%)	16,20 [2,30; 16,20]	14/30 (46,7%)	4,63 [1,97; NA]	0,89 [0,33; 2,42] p=0,8191	0,94 [0,54; 1,62] p=0,8176	-2,90% [-27,70%; 21,90%] p=0,8176	0,76 [0,36; 1,62] p=0,4790
60 bis <90 ml/min	93/147 (63,3%)	3,15 [2,14; 4,27]	72/140 (51,4%)	6,47 [4,01; 12,19]	1,63 [1,01; 2,61] p=0,0430	1,23 [1,00; 1,51] p=0,0452	11,80% [0,50%; 23,20%] p=0,0413	1,38 [1,01; 1,88] p=0,0416
≥90 ml/min	108/175 (61,7%)	3,55 [2,10; 4,11]	109/184 (59,2%)	4,22 [3,81; 9,20]	1,11 [0,73; 1,69] p=0,6321	1,04 [0,88; 1,23] p=0,6315	2,50% [-7,60%; 12,60%] p=0,6314	1,11 [0,85; 1,44] p=0,4578
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1420								

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
normal	191/311 (61,4%)	3,81 [2,27; 4,17]	165/305 (54,1%)	4,63 [4,01; 10,09]	1,35 [0,98; 1,86] p=0,0662	1,14 [0,99; 1,30] p=0,0672	7,30% [-0,50%; 15,10%] p=0,0653	1,22 [0,99; 1,50] p=0,0678
beeinträchtigt	24/44 (54,5%)	4,06 [2,00; NA]	30/48 (62,5%)	4,50 [2,20; 8,90]	0,72 [0,31; 1,66] p=0,4414	0,87 [0,62; 1,24] p=0,4426	-8,00% [-28,10%; 12,10%] p=0,4380	0,79 [0,46; 1,35] p=0,3875
Fatigue - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3571								
Europa	191/321 (59,5%)	3,81 [2,30; 4,60]	168/316 (53,2%)	6,96 [4,14; 10,09]	1,29 [0,95; 1,77] p=0,1071	1,12 [0,98; 1,28] p=0,1080	6,30% [-1,40%; 14,00%] p=0,1062	1,19 [0,97; 1,47] p=0,1004
Australien	24/34 (70,6%)	3,81 [1,97; 4,11]	27/38 (71,1%)	3,68 [1,97; 4,01]	0,98 [0,35; 2,71] p=0,9657	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9655	-0,50% [-21,50%; 20,60%] p=0,9655	0,88 [0,51; 1,52] p=0,6487
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	104/355 (29,3%)	NA [NA; NA]	99/354 (28,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,77; 1,48] p=0,6880	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6884	1,40% [-5,30%; 8,00%] p=0,6881	1,05 [0,80; 1,38] p=0,7283
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3935								
männlich	55/211 (26,1%)	NA [11,99; NA]	55/205 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,62; 1,49] p=0,8602	0,97 [0,70; 1,34] p=0,8600	-0,80% [-9,20%; 7,70%] p=0,8600	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7027
weiblich	49/144 (34,0%)	NA [10,88; NA]	44/149 (29,5%)	NA [12,19; NA]	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4091	1,15 [0,82; 1,61] p=0,4090	4,50% [-6,20%;]	1,19 [0,79; 1,79] p=0,4056

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
							15,20% p=0,4081	
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7072								
<65 Jahre	73/261 (28,0%)	NA [NA; NA]	74/267 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9481	1,01 [0,77; 1,33] p=0,9481	0,30% [-7,40%; 7,90%] p=0,9481	0,99 [0,72; 1,37] p=0,9687
≥65 Jahre	31/94 (33,0%)	11,99 [10,88; NA]	25/87 (28,7%)	12,19 [11,37; NA]	1,22 [0,65; 2,30] p=0,5384	1,15 [0,74; 1,78] p=0,5384	4,20% [-9,20%; 17,70%] p=0,5362	1,11 [0,66; 1,89] p=0,6856
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9203								
<50 Jahre	14/54 (25,9%)	NA [NA; NA]	15/54 (27,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,39; 2,13] p=0,8289	0,93 [0,50; 1,74] p=0,8282	-1,90% [-18,60%; 14,90%] p=0,8281	0,93 [0,45; 1,93] p=0,8511
50 bis <65 Jahre	59/207 (28,5%)	NA [NA; NA]	59/213 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8550	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8548	0,80% [-7,80%; 9,40%] p=0,8548	1,01 [0,70; 1,45] p=0,9658
≥65 Jahre	31/94 (33,0%)	11,99 [10,88; NA]	25/87 (28,7%)	12,19 [11,37; NA]	1,22 [0,65; 2,30] p=0,5384	1,15 [0,74; 1,78] p=0,5384	4,20% [-9,20%; 17,70%] p=0,5362	1,11 [0,66; 1,89] p=0,6856
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3112								
weiß	98/330 (29,7%)	NA [NA; NA]	88/323 (27,2%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,80; 1,58] p=0,4879	1,09 [0,85; 1,39] p=0,4879	2,50% [-4,50%; 9,40%] p=0,4873	1,08 [0,81; 1,44] p=0,5917
andere	6/25 (24,0%)	11,99 [10,02; NA]	11/31 (35,5%)	NA [6,96; NA]	0,57 [0,18; 1,86] p=0,3572	0,68 [0,29; 1,57] p=0,3637	-11,50% [-35,20%;]	0,54 [0,19; 1,55] p=0,2530

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
							12,30% p=0,3432	
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9086								
Stadium I	57/186 (30,6%)	NA [10,97; NA]	50/178 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5932	1,09 [0,79; 1,50] p=0,5931	2,60% [-6,80%; 11,90%] p=0,5923	1,10 [0,75; 1,61] p=0,6140
Stadium II	32/114 (28,1%)	NA [NA; NA]	36/125 (28,8%)	NA [11,37; NA]	0,96 [0,55; 1,69] p=0,9008	0,97 [0,65; 1,46] p=0,9006	-0,70% [-12,20%; 10,70%] p=0,9006	0,96 [0,59; 1,54] p=0,8617
Stadium III	15/55 (27,3%)	NA [11,99; NA]	13/50 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,45; 2,54] p=0,8835	1,05 [0,56; 1,98] p=0,8830	1,30% [-15,60%; 18,20%] p=0,8828	0,97 [0,46; 2,04] p=0,9340
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5913								
IgG	63/204 (30,9%)	NA [NA; NA]	53/185 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,72; 1,72] p=0,6310	1,08 [0,79; 1,46] p=0,6310	2,20% [-6,90%; 11,30%] p=0,6301	1,10 [0,76; 1,59] p=0,6073
Nicht-IgG	18/78 (23,1%)	NA [11,99; NA]	22/96 (22,9%)	NA [12,19; NA]	1,01 [0,50; 2,05] p=0,9801	1,01 [0,58; 1,74] p=0,9801	0,20% [-12,40%; 12,70%] p=0,9801	0,89 [0,47; 1,65] p=0,7013
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4414								
Hochrisiko	17/76 (22,4%)	NA [11,99; NA]	20/78 (25,6%)	NA [12,19; NA]	0,84 [0,40; 1,75] p=0,6357	0,87 [0,50; 1,53] p=0,6352	-3,30% [-16,80%; 10,20%] p=0,6342	0,83 [0,43; 1,58] p=0,5626
Standardrisiko	81/264 (30,7%)	NA [11,11; NA]	77/266 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,75; 1,58] p=0,6628	1,06 [0,82; 1,38] p=0,6626	1,70% [-6,10%;]	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7420

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
							9,50% p=0,6625	
Unbestimmt	6/15 (40,0%)	NA [2,17; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	2,67 [0,41; 17,17] p=0,3035	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	2,20 [0,44; 10,90] p=0,3357
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0998								
ECOG-PS 0	64/221 (29,0%)	NA [NA; NA]	54/230 (23,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,87; 2,02] p=0,1860	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1869	5,50% [-2,60%; 13,60%] p=0,1853	1,25 [0,87; 1,79] p=0,2322
ECOG-PS ≥1	40/134 (29,9%)	NA [10,94; NA]	45/124 (36,3%)	NA [10,71; NA]	0,75 [0,44; 1,26] p=0,2725	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2725	-6,40% [-17,90%; 5,00%] p=0,2713	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2506
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7833								
≤65 kg	24/82 (29,3%)	NA [10,94; NA]	31/114 (27,2%)	NA [12,19; NA]	1,11 [0,59; 2,08] p=0,7504	1,08 [0,69; 1,69] p=0,7493	2,10% [-10,70%; 14,90%] p=0,7505	1,07 [0,63; 1,82] p=0,8150
>65 bis 85 kg	51/175 (29,1%)	NA [11,99; NA]	38/149 (25,5%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,73; 1,97] p=0,4652	1,14 [0,80; 1,64] p=0,4661	3,60% [-6,10%; 13,40%] p=0,4626	1,12 [0,73; 1,70] p=0,6075
>85 kg	29/97 (29,9%)	NA [11,11; NA]	30/91 (33,0%)	NA [10,71; NA]	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6512	0,91 [0,59; 1,38] p=0,6504	-3,10% [-16,30%; 10,20%] p=0,6504	0,89 [0,54; 1,49] p=0,6650
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4315								
<60 ml/min	9/32 (28,1%)	NA [10,02; NA]	8/30 (26,7%)	11,37 [11,37; NA]	1,08 [0,35; 3,29] p=0,8985	1,05 [0,47; 2,38] p=0,8977	1,50% [-20,70%;]	0,98 [0,38; 2,54] p=0,9600

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
							23,70% p=0,8976	
60 bis <90 ml/min	46/147 (31,3%)	NA [11,99; NA]	34/140 (24,3%)	NA [12,19; NA]	1,42 [0,84; 2,39] p=0,1865	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1888	7,00% [-3,30%; 17,30%] p=0,1836	1,29 [0,83; 2,02] p=0,2543
≥90 ml/min	49/175 (28,0%)	NA [NA; NA]	57/184 (31,0%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,55; 1,36] p=0,5369	0,90 [0,66; 1,25] p=0,5370	-3,00% [-12,40%; 6,50%] p=0,5358	0,89 [0,61; 1,30] p=0,5526
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3335								
normal	91/311 (29,3%)	NA [NA; NA]	83/305 (27,2%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,78; 1,57] p=0,5728	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5728	2,00% [-5,10%; 9,20%] p=0,5723	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5709
beeinträchtigt	13/44 (29,5%)	NA [10,22; NA]	16/48 (33,3%)	NA [8,08; NA]	0,84 [0,35; 2,03] p=0,6976	0,89 [0,48; 1,63] p=0,6968	-3,80% [-22,80%; 15,20%] p=0,6954	0,74 [0,35; 1,53] p=0,4125
Übelkeit und Erbrechen - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9004								
Europa	92/321 (28,7%)	NA [NA; NA]	86/316 (27,2%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,76; 1,52] p=0,6847	1,05 [0,82; 1,35] p=0,6845	1,40% [-5,50%; 8,40%] p=0,6843	1,04 [0,78; 1,40] p=0,7711
Australien	12/34 (35,3%)	11,11 [11,11; NA]	13/38 (34,2%)	NA [9,13; NA]	1,05 [0,40; 2,77] p=0,9237	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9232	1,10% [-21,00%; 23,10%] p=0,9232	1,02 [0,47; 2,26] p=0,9530
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								

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
Gesamt	145/355 (40,8%)	12,55 [10,88; NA]	141/354 (39,8%)	12,26 [11,14; NA]	1,04 [0,77; 1,41] p=0,7882	1,02 [0,86; 1,22] p=0,7878	1,00% [-6,20%; 8,10%] p=0,7877	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9366
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7662								
männlich	90/211 (42,7%)	11,40 [9,36; NA]	85/205 (41,5%)	11,37 [10,32; NA]	1,05 [0,71; 1,55] p=0,8060	1,03 [0,82; 1,29] p=0,8058	1,20% [-8,30%; 10,70%] p=0,8057	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9591
weiblich	55/144 (38,2%)	12,55 [10,88; NA]	56/149 (37,6%)	NA [11,14; NA]	1,03 [0,64; 1,65] p=0,9144	1,02 [0,76; 1,36] p=0,9142	0,60% [-10,50%; 11,70%] p=0,9142	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7586
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9521								
<65 Jahre	106/261 (40,6%)	12,55 [10,22; NA]	106/267 (39,7%)	12,26 [11,14; NA]	1,04 [0,73; 1,47] p=0,8308	1,02 [0,83; 1,26] p=0,8306	0,90% [-7,50%; 9,30%] p=0,8306	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8702
≥65 Jahre	39/94 (41,5%)	10,88 [8,18; NA]	35/87 (40,2%)	11,20 [7,98; NA]	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8637	1,03 [0,73; 1,47] p=0,8633	1,30% [-13,10%; 15,60%] p=0,8632	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9682
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5404								
<50 Jahre	23/54 (42,6%)	12,55 [8,08; NA]	18/54 (33,3%)	12,39 [12,26; NA]	1,48 [0,68; 3,24] p=0,3237	1,28 [0,78; 2,08] p=0,3249	9,30% [-9,00%; 27,50%] p=0,3193	1,38 [0,74; 2,56] p=0,3076
50 bis <65 Jahre	83/207 (40,1%)	12,58 [9,46; NA]	88/213 (41,3%)	11,73 [10,05; NA]	0,95 [0,64; 1,40] p=0,7997	0,97 [0,77; 1,22] p=0,7995	-1,20% [-10,60%; 8,20%] p=0,7995	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7235

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 Jahre	39/94 (41,5%)	10,88 [8,18; NA]	35/87 (40,2%)	11,20 [7,98; NA]	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8637	1,03 [0,73; 1,47] p=0,8633	1,30% [-13,10%; 15,60%] p=0,8632	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9682
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0382								
weiß	131/330 (39,7%)	12,55 [10,88; NA]	132/323 (40,9%)	11,73 [10,71; NA]	0,95 [0,70; 1,30] p=0,7607	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7605	-1,20% [-8,70%; 6,40%] p=0,7605	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7328
andere	14/25 (56,0%)	5,90 [2,10; 12,58]	9/31 (29,0%)	NA [8,38; NA]	3,11 [1,03; 9,41] p=0,0433	1,93 [1,01; 3,70] p=0,0479	27,00% [1,80%; 52,10%] p=0,0358	2,51 [1,08; 5,83] p=0,0319
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6387								
Stadium I	82/186 (44,1%)	10,88 [8,18; NA]	83/178 (46,6%)	10,71 [5,22; NA]	0,90 [0,60; 1,36] p=0,6266	0,94 [0,76; 1,19] p=0,6261	-2,50% [-12,80%; 7,70%] p=0,6260	0,92 [0,67; 1,24] p=0,5668
Stadium II	43/114 (37,7%)	15,01 [9,36; NA]	42/125 (33,6%)	12,26 [11,37; NA]	1,20 [0,70; 2,03] p=0,5073	1,12 [0,80; 1,58] p=0,5064	4,10% [-8,00%; 16,30%] p=0,5065	1,16 [0,76; 1,78] p=0,4837
Stadium III	20/55 (36,4%)	12,58 [12,58; NA]	16/50 (32,0%)	11,20 [10,32; NA]	1,21 [0,54; 2,73] p=0,6396	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6391	4,40% [-13,80%; 22,50%] p=0,6372	1,09 [0,57; 2,11] p=0,7904
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7831								
IgG	85/204 (41,7%)	12,55 [9,46; NA]	81/185 (43,8%)	12,39 [7,79; NA]	0,92 [0,61; 1,37] p=0,6737	0,95 [0,76; 1,20] p=0,6731	-2,10% [-12,00%; 7,70%] p=0,6733	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6274

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
Nicht-IgG	32/78 (41,0%)	10,88 [8,18; NA]	38/96 (39,6%)	11,20 [10,32; NA]	1,06 [0,58; 1,95] p=0,8474	1,04 [0,72; 1,49] p=0,8468	1,40% [-13,20%; 16,10%] p=0,8471	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9515
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6798								
Hochrisiko	32/76 (42,1%)	11,40 [5,75; NA]	33/78 (42,3%)	12,26 [6,21; NA]	0,99 [0,52; 1,88] p=0,9798	0,99 [0,69; 1,44] p=0,9797	-0,20% [-15,80%; 15,40%] p=0,9797	0,99 [0,61; 1,62] p=0,9753
Standardrisiko	105/264 (39,8%)	12,55 [10,22; NA]	104/266 (39,1%)	11,73 [11,20; NA]	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8738	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8737	0,70% [-7,60%; 9,00%] p=0,8737	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9484
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	4,95 [1,97; NA]	4/10 (40,0%)	NA [1,94; NA]	1,71 [0,34; 8,68] p=0,5218	1,33 [0,55; 3,26] p=0,5285	13,30% [-26,20%; 52,80%] p=0,5081	1,63 [0,49; 5,43] p=0,4234
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4997								
ECOG-PS 0	101/221 (45,7%)	11,40 [8,57; 15,01]	104/230 (45,2%)	11,20 [8,38; NA]	1,02 [0,70; 1,48] p=0,9179	1,01 [0,83; 1,24] p=0,9178	0,50% [-8,70%; 9,70%] p=0,9178	0,98 [0,74; 1,28] p=0,8605
ECOG-PS ≥1	44/134 (32,8%)	NA [NA; NA]	37/124 (29,8%)	NA [11,73; NA]	1,15 [0,68; 1,95] p=0,6050	1,10 [0,77; 1,58] p=0,6049	3,00% [-8,30%; 14,30%] p=0,6037	1,14 [0,73; 1,76] p=0,5667
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6977								
≤65 kg	31/82 (37,8%)	12,55 [8,77; NA]	40/114 (35,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,62; 2,03] p=0,6970	1,08 [0,74; 1,56] p=0,6954	2,70% [-11,00%; 16,40%] p=0,6969	1,11 [0,69; 1,78] p=0,6584

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 bis 85 kg	65/175 (37,1%)	12,58 [10,22; NA]	59/149 (39,6%)	11,73 [10,58; NA]	0,90 [0,57; 1,41] p=0,6510	0,94 [0,71; 1,24] p=0,6502	-2,50% [-13,10%; 8,20%] p=0,6507	0,92 [0,65; 1,31] p=0,6455
>85 kg	49/97 (50,5%)	9,46 [4,40; 15,01]	42/91 (46,2%)	11,37 [4,60; NA]	1,19 [0,67; 2,11] p=0,5509	1,09 [0,81; 1,47] p=0,5509	4,40% [-9,90%; 18,60%] p=0,5494	1,11 [0,73; 1,67] p=0,6255
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4443								
<60 ml/min	8/32 (25,0%)	12,58 [NA; NA]	10/30 (33,3%)	NA [4,63; NA]	0,67 [0,22; 2,01] p=0,4736	0,75 [0,34; 1,64] p=0,4726	-8,30% [-30,90%; 14,20%] p=0,4694	0,69 [0,27; 1,74] p=0,4249
60 bis <90 ml/min	62/147 (42,2%)	12,55 [7,33; NA]	54/140 (38,6%)	NA [10,05; NA]	1,16 [0,72; 1,86] p=0,5346	1,09 [0,82; 1,45] p=0,5345	3,60% [-7,70%; 15,00%] p=0,5334	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3329
≥90 ml/min	75/175 (42,9%)	11,40 [9,17; NA]	77/184 (41,8%)	11,73 [10,58; NA]	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8468	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8466	1,00% [-9,20%; 11,20%] p=0,8466	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9524
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3806								
normal	129/311 (41,5%)	12,55 [9,92; NA]	121/305 (39,7%)	12,26 [11,14; NA]	1,08 [0,78; 1,49] p=0,6482	1,05 [0,86; 1,27] p=0,6481	1,80% [-5,90%; 9,60%] p=0,6479	1,06 [0,83; 1,36] p=0,6241
beeinträchtigt	16/44 (36,4%)	NA [8,57; NA]	20/48 (41,7%)	NA [4,11; NA]	0,80 [0,34; 1,85] p=0,6046	0,87 [0,52; 1,46] p=0,6041	-5,30% [-25,20%; 14,60%] p=0,6017	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4353
Schmerz - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7916								

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
Europa	128/321 (39,9%)	12,55 [10,88; NA]	125/316 (39,6%)	12,26 [11,14; NA]	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9346	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9346	0,30% [-7,30%; 7,90%] p=0,9345	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8825
Australien	17/34 (50,0%)	8,18 [4,01; NA]	16/38 (42,1%)	NA [3,81; NA]	1,38 [0,54; 3,49] p=0,5051	1,19 [0,72; 1,96] p=0,5022	7,90% [-15,10%; 30,90%] p=0,5010	1,04 [0,52; 2,05] p=0,9187
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	153/355 (43,1%)	12,09 [9,96; 12,95]	107/354 (30,2%)	NA [12,32; NA]	1,76 [1,29; 2,41] p=0,0003	1,43 [1,17; 1,74] p=0,0004	12,90% [5,90%; 19,90%] p=0,0003	1,63 [1,27; 2,09] p=0,0001
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0833								
männlich	100/211 (47,4%)	10,38 [5,75; 14,13]	59/205 (28,8%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,49; 3,34] p<0,0001	1,65 [1,27; 2,13] p=0,0002	18,60% [9,50%; 27,80%] p<0,0001	1,94 [1,40; 2,68] p<0,0001
weiblich	53/144 (36,8%)	12,68 [11,73; NA]	48/149 (32,2%)	13,63 [12,19; NA]	1,23 [0,76; 1,99] p=0,4093	1,14 [0,83; 1,57] p=0,4091	4,60% [-6,30%; 15,50%] p=0,4082	1,26 [0,85; 1,86] p=0,2513
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4429								
<65 Jahre	115/261 (44,1%)	11,73 [9,00; 14,13]	79/267 (29,6%)	NA [12,32; NA]	1,87 [1,31; 2,68] p=0,0006	1,49 [1,18; 1,87] p=0,0007	14,50% [6,30%; 22,60%] p=0,0005	1,73 [1,30; 2,31] p=0,0002
≥65 Jahre	38/94 (40,4%)	12,09 [4,30; 12,95]	28/87 (32,2%)	13,63 [10,71; NA]	1,43 [0,78; 2,63] p=0,2511	1,26 [0,85; 1,86] p=0,2537	8,20% [-5,70%; 15,50%] p=0,4082	1,42 [0,87; 2,34] p=0,1616

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
							22,20%] p=0,2471	
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3035								
<50 Jahre	25/54 (46,3%)	10,71 [8,48; NA]	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	3,37 [1,44; 7,89] p=0,0044	2,27 [1,25; 4,14] p=0,0074	25,90% [8,80%; 43,00%] p=0,0030	2,73 [1,34; 5,57] p=0,0056
50 bis <65 Jahre	90/207 (43,5%)	12,48 [8,18; 14,13]	68/213 (31,9%)	NA [11,37; NA]	1,64 [1,10; 2,44] p=0,0147	1,36 [1,06; 1,75] p=0,0155	11,60% [2,30%; 20,80%] p=0,0139	1,57 [1,15; 2,15] p=0,0051
≥65 Jahre	38/94 (40,4%)	12,09 [4,30; 12,95]	28/87 (32,2%)	13,63 [10,71; NA]	1,43 [0,78; 2,63] p=0,2511	1,26 [0,85; 1,86] p=0,2537	8,20% [-5,70%; 22,20%] p=0,2471	1,42 [0,87; 2,34] p=0,1616
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7618								
weiß	141/330 (42,7%)	12,09 [9,96; 12,95]	97/323 (30,0%)	NA [12,32; NA]	1,74 [1,26; 2,40] p=0,0008	1,42 [1,16; 1,75] p=0,0009	12,70% [5,40%; 20,00%] p=0,0007	1,62 [1,25; 2,09] p=0,0003
andere	12/25 (48,0%)	10,38 [2,27; NA]	10/31 (32,3%)	NA [9,33; NA]	1,94 [0,65; 5,75] p=0,2347	1,49 [0,77; 2,86] p=0,2331	15,70% [-9,80%; 41,30%] p=0,2277	1,99 [0,85; 4,62] p=0,1115
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5840								
Stadium I	89/186 (47,8%)	9,92 [6,96; NA]	62/178 (34,8%)	NA [10,71; NA]	1,72 [1,13; 2,62] p=0,0119	1,37 [1,07; 1,76] p=0,0131	13,00% [3,00%; 23,00%] p=0,0109	1,56 [1,13; 2,17] p=0,0069
Stadium II	48/114 (42,1%)	12,09 [4,01; NA]	39/125 (31,2%)	13,63 [11,37; NA]	1,60 [0,94; 2,73] p=0,0807	1,35 [0,96; 1,89] p=0,0820	10,90% [-1,30%;	1,54 [1,01; 2,35] p=0,0469

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=0,0790	
Stadium III	16/55 (29,1%)	12,68 [NA; NA]	6/50 (12,0%)	NA [10,97; NA]	3,01 [1,07; 8,45] p=0,0324	2,42 [1,03; 5,71] p=0,0427	17,10% [2,10%; 32,10%] p=0,0256	2,81 [1,09; 7,23] p=0,0324
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4968								
IgG	84/204 (41,2%)	12,68 [9,92; NA]	59/185 (31,9%)	NA [12,32; NA]	1,50 [0,99; 2,27] p=0,0582	1,29 [0,99; 1,69] p=0,0606	9,30% [-0,20%; 18,80%] p=0,0560	1,46 [1,05; 2,04] p=0,0257
Nicht-IgG	28/78 (35,9%)	12,48 [12,09; 14,13]	30/96 (31,3%)	13,63 [11,37; NA]	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5190	1,15 [0,76; 1,75] p=0,5171	4,60% [-9,50%; 18,80%] p=0,5188	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6375
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6002								
Hochrisiko	29/76 (38,2%)	12,68 [9,92; NA]	21/78 (26,9%)	NA [12,19; NA]	1,68 [0,85; 3,31] p=0,1379	1,42 [0,89; 2,25] p=0,1410	11,20% [-3,50%; 25,90%] p=0,1342	1,52 [0,87; 2,67] p=0,1433
Standardrisiko	114/264 (43,2%)	12,48 [8,77; 14,13]	82/266 (30,8%)	13,63 [12,32; NA]	1,71 [1,19; 2,44] p=0,0032	1,40 [1,12; 1,76] p=0,0036	12,40% [4,20%; 20,50%] p=0,0030	1,61 [1,21; 2,14] p=0,0010
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	3,06 [1,97; NA]	4/10 (40,0%)	10,81 [3,68; NA]	3,00 [0,57; 15,77] p=0,1973	1,67 [0,72; 3,86] p=0,2328	26,70% [-11,90%; 65,30%] p=0,1759	3,91 [1,07; 14,33] p=0,0398
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9626								
ECOG-PS 0	98/221 (44,3%)	12,09 [8,67; 12,95]	71/230 (30,9%)	13,63 [12,32; NA]	1,78 [1,21; 2,62] p=0,0032	1,44 [1,13; 1,83] p=0,0035	13,50% [4,60%;	1,63 [1,20; 2,22] p=0,0017

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
							22,30% p=0,0029	
ECOG-PS ≥1	55/134 (41,0%)	11,73 [9,43; 14,13]	36/124 (29,0%)	NA [12,19; NA]	1,70 [1,01; 2,86] p=0,0440	1,41 [1,00; 1,99] p=0,0472	12,00% [0,50%; 23,60%] p=0,0413	1,64 [1,08; 2,50] p=0,0215
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2064								
≤65 kg	28/82 (34,1%)	12,68 [11,73; NA]	35/114 (30,7%)	13,63 [12,19; NA]	1,17 [0,64; 2,14] p=0,6114	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6094	3,40% [-9,90%; 16,80%] p=0,6119	1,23 [0,74; 2,02] p=0,4224
>65 bis 85 kg	70/175 (40,0%)	12,09 [9,43; 14,13]	41/149 (27,5%)	NA [12,32; NA]	1,76 [1,10; 2,81] p=0,0185	1,45 [1,06; 2,00] p=0,0209	12,50% [2,30%; 22,70%] p=0,0165	1,56 [1,06; 2,30] p=0,0236
>85 kg	55/97 (56,7%)	4,86 [2,14; 12,48]	31/91 (34,1%)	NA [10,71; NA]	2,54 [1,40; 4,58] p=0,0019	1,66 [1,19; 2,33] p=0,0028	22,60% [8,80%; 36,50%] p=0,0014	2,12 [1,36; 3,29] p=0,0009
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7645								
<60 ml/min	11/32 (34,4%)	NA [3,94; NA]	7/30 (23,3%)	NA [10,97; NA]	1,72 [0,56; 5,26] p=0,3424	1,47 [0,66; 3,30] p=0,3462	11,00% [-11,30%; 33,40%] p=0,3331	1,83 [0,71; 4,72] p=0,2138
60 bis <90 ml/min	58/147 (39,5%)	12,68 [10,71; 14,13]	41/140 (29,3%)	13,63 [12,19; NA]	1,57 [0,96; 2,57] p=0,0705	1,35 [0,97; 1,87] p=0,0732	10,20% [-0,80%; 21,10%] p=0,0679	1,48 [0,99; 2,20] p=0,0569
≥90 ml/min	84/175 (48,0%)	10,22 [7,42; 12,95]	59/184 (32,1%)	NA [11,37; NA]	1,96 [1,27; 3,00] p=0,0021	1,50 [1,15; 1,94] p=0,0024	15,90% [5,90%; 25,90%] p=0,0018	1,77 [1,26; 2,46] p=0,0008

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: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1691								
normal	136/311 (43,7%)	11,73 [9,00; 14,13]	90/305 (29,5%)	13,63 [12,32; NA]	1,86 [1,33; 2,59] p=0,0003	1,48 [1,20; 1,84] p=0,0003	14,20% [6,70%; 21,70%] p=0,0002	1,75 [1,34; 2,28] p<0,0001
beeinträchtigt	17/44 (38,6%)	12,48 [6,96; NA]	17/48 (35,4%)	NA [9,00; NA]	1,15 [0,49; 2,68] p=0,7506	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7492	3,20% [-16,50%; 23,00%] p=0,7493	1,01 [0,52; 1,99] p=0,9724
Dyspnoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0097								
Europa	141/321 (43,9%)	12,09 [9,00; 12,95]	88/316 (27,8%)	NA [12,32; NA]	2,03 [1,46; 2,82] p<0,0001	1,58 [1,27; 1,96] p<0,0001	16,10% [8,70%; 23,40%] p<0,0001	1,86 [1,42; 2,42] p<0,0001
Australien	12/34 (35,3%)	NA [8,05; NA]	19/38 (50,0%)	10,61 [4,04; NA]	0,55 [0,21; 1,41] p=0,2115	0,71 [0,41; 1,23] p=0,2188	-14,70% [-37,30%; 7,90%] p=0,2022	0,65 [0,31; 1,34] p=0,2443
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	177/355 (49,9%)	10,02 [5,22; 11,89]	162/354 (45,8%)	10,71 [8,54; NA]	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2757	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2750	4,10% [-3,20%; 11,40%] p=0,2740	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4173
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8164								
männlich	110/211 (52,1%)	8,21 [4,27; 13,83]	99/205 (48,3%)	10,51 [4,63; NA]	1,17 [0,79; 1,71] p=0,4341	1,08 [0,89; 1,31] p=0,4342	3,80% [-5,80%; 13,40%] p=0,4332	1,07 [0,82; 1,41] p=0,6041

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
weiblich	67/144 (46,5%)	11,56 [7,42; 12,68]	63/149 (42,3%)	12,19 [9,10; NA]	1,19 [0,75; 1,88] p=0,4653	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4649	4,20% [-7,10%; 15,60%] p=0,4642	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4627
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3788								
<65 Jahre	132/261 (50,6%)	9,59 [4,86; 11,89]	117/267 (43,8%)	11,50 [8,90; NA]	1,31 [0,93; 1,85] p=0,1204	1,15 [0,96; 1,38] p=0,1210	6,80% [-1,70%; 15,30%] p=0,1192	1,17 [0,91; 1,50] p=0,2287
≥65 Jahre	45/94 (47,9%)	10,94 [3,91; 16,62]	45/87 (51,7%)	8,12 [4,40; NA]	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6056	0,93 [0,69; 1,24] p=0,6044	-3,90% [-18,40%; 10,70%] p=0,6043	0,95 [0,62; 1,44] p=0,7971
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2963								
<50 Jahre	26/54 (48,1%)	10,71 [7,42; NA]	28/54 (51,9%)	10,09 [3,94; NA]	0,86 [0,41; 1,83] p=0,7016	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7006	-3,70% [-22,60%; 15,10%] p=0,7001	0,85 [0,50; 1,46] p=0,5617
50 bis <65 Jahre	106/207 (51,2%)	8,21 [4,63; 11,93]	89/213 (41,8%)	11,73 [9,10; NA]	1,46 [0,99; 2,15] p=0,0531	1,23 [1,00; 1,51] p=0,0540	9,40% [-0,10%; 18,90%] p=0,0518	1,27 [0,96; 1,68] p=0,0971
≥65 Jahre	45/94 (47,9%)	10,94 [3,91; 16,62]	45/87 (51,7%)	8,12 [4,40; NA]	0,86 [0,48; 1,54] p=0,6056	0,93 [0,69; 1,24] p=0,6044	-3,90% [-18,40%; 10,70%] p=0,6043	0,95 [0,62; 1,44] p=0,7971
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1144								
weiß	163/330 (49,4%)	10,22 [5,22; 11,93]	152/323 (47,1%)	10,51 [7,59; NA]	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5508	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5507	2,30% [-5,30%; 10,00%] p=0,5504	1,05 [0,84; 1,31] p=0,6778

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	14/25 (56,0%)	8,90 [2,27; NA]	10/31 (32,3%)	NA [4,30; NA]	2,67 [0,90; 7,96] p=0,0769	1,74 [0,94; 3,22] p=0,0798	23,70% [-1,70%; 49,20%] p=0,0678	2,00 [0,88; 4,53] p=0,0964
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4283								
Stadium I	98/186 (52,7%)	8,67 [4,63; 10,94]	92/178 (51,7%)	8,38 [4,60; 11,73]	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8484	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8482	1,00% [-9,30%; 11,30%] p=0,8482	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9454
Stadium II	55/114 (48,2%)	10,22 [4,70; 13,83]	47/125 (37,6%)	12,19 [10,09; NA]	1,55 [0,92; 2,59] p=0,0972	1,28 [0,95; 1,72] p=0,0979	10,60% [-1,90%; 23,10%] p=0,0951	1,35 [0,92; 2,00] p=0,1304
Stadium III	24/55 (43,6%)	12,68 [4,01; 12,68]	23/50 (46,0%)	NA [4,50; NA]	0,91 [0,42; 1,96] p=0,8087	0,95 [0,62; 1,45] p=0,8077	-2,40% [-21,40%; 16,70%] p=0,8078	0,98 [0,56; 1,75] p=0,9601
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4072								
IgG	105/204 (51,5%)	8,67 [4,63; 12,68]	99/185 (53,5%)	6,74 [4,30; 10,71]	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6874	0,96 [0,80; 1,16] p=0,6868	-2,00% [-12,00%; 7,90%] p=0,6869	0,92 [0,70; 1,21] p=0,5523
Nicht-IgG	36/78 (46,2%)	10,94 [6,11; 13,83]	36/96 (37,5%)	12,19 [9,10; NA]	1,43 [0,78; 2,62] p=0,2504	1,23 [0,86; 1,75] p=0,2481	8,70% [-6,00%; 23,40%] p=0,2487	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6303
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7048								
Hochrisiko	40/76 (52,6%)	8,54 [3,94; NA]	37/78 (47,4%)	9,63 [4,04; NA]	1,23 [0,65; 2,32] p=0,5205	1,11 [0,81; 1,52] p=0,5196	5,20% [-10,60%; 21,00%] p=0,5185	1,02 [0,66; 1,60] p=0,9127

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
Standardrisiko	128/264 (48,5%)	10,22 [4,80; 11,93]	121/266 (45,5%)	10,71 [8,38; NA]	1,13 [0,80; 1,59] p=0,4900	1,07 [0,89; 1,28] p=0,4898	3,00% [-5,50%; 11,50%] p=0,4894	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4407
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	7,16 [2,00; NA]	4/10 (40,0%)	NA [1,91; NA]	2,25 [0,44; 11,52] p=0,3367	1,50 [0,63; 3,56] p=0,3578	20,00% [-19,20%; 59,20%] p=0,3173	1,77 [0,55; 5,76] p=0,3410
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6967								
ECOG-PS 0	113/221 (51,1%)	10,22 [5,75; 11,93]	105/230 (45,7%)	10,51 [7,52; NA]	1,25 [0,86; 1,80] p=0,2450	1,12 [0,93; 1,36] p=0,2449	5,50% [-3,70%; 14,70%] p=0,2437	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6296
ECOG-PS ≥1	64/134 (47,8%)	10,02 [4,04; NA]	57/124 (46,0%)	10,71 [6,54; NA]	1,07 [0,66; 1,75] p=0,7735	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7732	1,80% [-10,40%; 14,00%] p=0,7730	1,17 [0,82; 1,68] p=0,3821
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8364								
≤65 kg	39/82 (47,6%)	9,59 [3,98; NA]	47/114 (41,2%)	12,19 [8,12; NA]	1,29 [0,73; 2,29] p=0,3794	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3751	6,30% [-7,80%; 20,40%] p=0,3783	1,20 [0,79; 1,84] p=0,3938
>65 bis 85 kg	80/175 (45,7%)	11,56 [7,75; 16,62]	65/149 (43,6%)	11,73 [7,52; NA]	1,09 [0,70; 1,69] p=0,7065	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7066	2,10% [-8,80%; 12,90%] p=0,7059	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8708
>85 kg	58/97 (59,8%)	4,70 [3,81; 10,22]	50/91 (54,9%)	7,26 [4,04; NA]	1,22 [0,68; 2,18] p=0,5027	1,09 [0,85; 1,39] p=0,5030	4,80% [-9,30%; 19,00%] p=0,5013	1,12 [0,77; 1,64] p=0,5454
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7867								

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
<60 ml/min	12/32 (37,5%)	10,94 [2,10; NA]	11/30 (36,7%)	10,51 [8,12; NA]	1,04 [0,37; 2,91] p=0,9463	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9459	0,80% [-23,20%; 24,90%] p=0,9459	1,29 [0,57; 2,93] p=0,5436
60 bis <90 ml/min	80/147 (54,4%)	7,82 [3,98; 11,89]	65/140 (46,4%)	9,63 [6,24; NA]	1,38 [0,87; 2,19] p=0,1766	1,17 [0,93; 1,48] p=0,1785	8,00% [-3,50%; 19,50%] p=0,1744	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3532
≥90 ml/min	85/175 (48,6%)	10,71 [5,22; 12,95]	86/184 (46,7%)	10,71 [7,26; NA]	1,08 [0,71; 1,63] p=0,7286	1,04 [0,84; 1,29] p=0,7282	1,80% [-8,50%; 12,20%] p=0,7282	1,02 [0,76; 1,38] p=0,8809
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5281								
normal	152/311 (48,9%)	10,71 [6,74; 11,93]	135/305 (44,3%)	11,50 [8,84; NA]	1,20 [0,88; 1,65] p=0,2516	1,10 [0,93; 1,31] p=0,2521	4,60% [-3,30%; 12,50%] p=0,2507	1,13 [0,90; 1,43] p=0,3000
beeinträchtigt	25/44 (56,8%)	4,11 [2,00; NA]	27/48 (56,3%)	8,12 [3,71; 10,09]	1,02 [0,45; 2,34] p=0,9564	1,01 [0,71; 1,45] p=0,9562	0,60% [-19,70%; 20,80%] p=0,9562	0,87 [0,50; 1,52] p=0,6300
Insomnie - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2378								
Europa	159/321 (49,5%)	10,02 [5,75; 11,93]	139/316 (44,0%)	11,50 [9,43; NA]	1,25 [0,92; 1,71] p=0,1611	1,13 [0,95; 1,33] p=0,1618	5,50% [-2,20%; 13,30%] p=0,1601	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2129
Australien	18/34 (52,9%)	9,00 [2,10; 11,56]	23/38 (60,5%)	4,24 [1,97; 8,90]	0,73 [0,29; 1,87] p=0,5193	0,88 [0,58; 1,31] p=0,5199	-7,60% [-30,50%; 15,30%] p=0,5156	0,77 [0,41; 1,42] p=0,3990
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								

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: Gesamt								
Gesamt	142/355 (40,0%)	15,01 [11,11; 15,01]	111/354 (31,4%)	NA [12,32; NA]	1,46 [1,07; 1,99] p=0,0165	1,27 [1,04; 1,56] p=0,0171	8,60% [1,60%; 15,60%] p=0,0159	1,34 [1,04; 1,72] p=0,0216
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8927								
männlich	87/211 (41,2%)	15,01 [10,05; 15,01]	66/205 (32,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,99; 2,21] p=0,0563	1,28 [0,99; 1,65] p=0,0580	9,00% [-0,20%; 18,30%] p=0,0547	1,30 [0,94; 1,79] p=0,1110
weiblich	55/144 (38,2%)	NA [9,46; NA]	45/149 (30,2%)	NA [12,19; NA]	1,43 [0,88; 2,32] p=0,1498	1,26 [0,92; 1,74] p=0,1511	8,00% [-2,80%; 18,80%] p=0,1481	1,33 [0,90; 1,97] p=0,1580
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5544								
<65 Jahre	100/261 (38,3%)	NA [11,11; NA]	78/267 (29,2%)	NA [12,32; NA]	1,50 [1,05; 2,16] p=0,0271	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0281	9,10% [1,10%; 17,10%] p=0,0264	1,37 [1,02; 1,84] p=0,0372
≥65 Jahre	42/94 (44,7%)	15,01 [5,52; 15,01]	33/87 (37,9%)	12,19 [7,20; NA]	1,32 [0,73; 2,39] p=0,3584	1,18 [0,83; 1,67] p=0,3598	6,70% [-7,60%; 21,10%] p=0,3554	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5312
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7927								
<50 Jahre	14/54 (25,9%)	NA [NA; NA]	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,68; 4,48] p=0,2421	1,56 [0,74; 3,29] p=0,2467	9,30% [-6,10%; 24,60%] p=0,2369	1,55 [0,67; 3,59] p=0,3035
50 bis <65 Jahre	86/207 (41,5%)	NA [9,46; NA]	69/213 (32,4%)	NA [11,30; NA]	1,48 [1,00; 2,21] p=0,0523	1,28 [1,00; 1,65] p=0,0534	9,20% [0,00%;	1,36 [0,99; 1,86] p=0,0585

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
							18,30% p=0,0511	
≥65 Jahre	42/94 (44,7%)	15,01 [5,52; 15,01]	33/87 (37,9%)	12,19 [7,20; NA]	1,32 [0,73; 2,39] p=0,3584	1,18 [0,83; 1,67] p=0,3598	6,70% [-7,60%; 21,10%] p=0,3554	1,16 [0,73; 1,83] p=0,5312
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1347								
weiß	128/330 (38,8%)	15,01 [NA; NA]	102/323 (31,6%)	NA [12,32; NA]	1,37 [0,99; 1,90] p=0,0540	1,23 [1,00; 1,51] p=0,0551	7,20% [-0,10%; 14,50%] p=0,0530	1,26 [0,97; 1,64] p=0,0819
andere	14/25 (56,0%)	4,86 [3,88; NA]	9/31 (29,0%)	11,24 [NA; NA]	3,11 [1,03; 9,41] p=0,0433	1,93 [1,01; 3,70] p=0,0479	27,00% [1,80%; 52,10%] p=0,0358	2,65 [1,11; 6,35] p=0,0288
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6692								
Stadium I	85/186 (45,7%)	11,11 [8,05; NA]	61/178 (34,3%)	NA [12,32; NA]	1,61 [1,06; 2,46] p=0,0264	1,33 [1,03; 1,72] p=0,0280	11,40% [1,40%; 21,40%] p=0,0250	1,44 [1,04; 2,00] p=0,0295
Stadium II	37/114 (32,5%)	15,01 [NA; NA]	37/125 (29,6%)	NA [12,19; NA]	1,14 [0,66; 1,98] p=0,6341	1,10 [0,75; 1,60] p=0,6333	2,90% [-8,90%; 14,60%] p=0,6336	1,10 [0,70; 1,74] p=0,6702
Stadium III	20/55 (36,4%)	NA [10,05; NA]	13/50 (26,0%)	NA [11,14; NA]	1,63 [0,70; 3,76] p=0,2555	1,40 [0,78; 2,51] p=0,2601	10,40% [-7,20%; 28,00%] p=0,2482	1,38 [0,68; 2,77] p=0,3712
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4395								
IgG	79/204 (38,7%)	15,01 [11,11; 15,01]	62/185 (33,5%)	NA [12,32; NA]	1,25 [0,83; 1,90] p=0,2862	1,16 [0,89; 1,51] p=0,2876	5,20% [-4,30%; 11,70%] p=0,2455	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2455

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
							14,70% p=0,2841	
Nicht-IgG	30/78 (38,5%)	NA [9,46; NA]	23/96 (24,0%)	NA [12,19; NA]	1,98 [1,03; 3,81] p=0,0393	1,60 [1,02; 2,53] p=0,0408	14,50% [0,70%; 28,30%] p=0,0389	1,56 [0,91; 2,69] p=0,1093
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2760								
Hochrisiko	31/76 (40,8%)	NA [8,61; NA]	22/78 (28,2%)	NA [11,24; NA]	1,75 [0,90; 3,44] p=0,1014	1,45 [0,93; 2,26] p=0,1048	12,60% [-2,30%; 27,50%] p=0,0977	1,45 [0,84; 2,50] p=0,1860
Standardrisiko	102/264 (38,6%)	15,01 [11,11; 15,01]	87/266 (32,7%)	NA [12,32; NA]	1,29 [0,91; 1,85] p=0,1546	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1554	5,90% [-2,20%; 14,10%] p=0,1534	1,22 [0,91; 1,62] p=0,1793
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	5,72 [3,78; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,04; NA]	6,00 [0,93; 38,63] p=0,0531	3,00 [0,81; 11,08] p=0,0994	40,00% [4,90%; 75,10%] p=0,0253	4,48 [0,96; 20,91] p=0,0562
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6022								
ECOG-PS 0	88/221 (39,8%)	15,01 [10,22; 15,01]	68/230 (29,6%)	NA [12,32; NA]	1,58 [1,07; 2,33] p=0,0223	1,35 [1,04; 1,74] p=0,0232	10,30% [1,50%; 19,00%] p=0,0215	1,39 [1,01; 1,91] p=0,0425
ECOG-PS ≥1	54/134 (40,3%)	NA [8,35; NA]	43/124 (34,7%)	NA [12,19; NA]	1,27 [0,77; 2,11] p=0,3526	1,16 [0,85; 1,60] p=0,3538	5,60% [-6,20%; 17,40%] p=0,3503	1,19 [0,80; 1,78] p=0,3919
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5825								
≤65 kg	23/82 (28,0%)	NA [NA; NA]	31/114 (27,2%)	NA [12,19; NA]	1,04 [0,55; 1,97] p=0,8950	1,03 [0,65; 1,63] p=0,8947	0,90% [-11,80%;	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9982

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
							13,60% p=0,8949	
>65 bis 85 kg	78/175 (44,6%)	10,22 [8,05; NA]	52/149 (34,9%)	12,32 [11,14; NA]	1,50 [0,96; 2,35] p=0,0771	1,28 [0,97; 1,68] p=0,0808	9,70% [-0,90%; 20,30%] p=0,0743	1,36 [0,96; 1,93] p=0,0873
>85 kg	41/97 (42,3%)	15,01 [8,12; 15,01]	28/91 (30,8%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,90; 3,00] p=0,1030	1,37 [0,93; 2,02] p=0,1070	11,50% [-2,20%; 25,20%] p=0,0989	1,43 [0,88; 2,31] p=0,1480
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7623								
<60 ml/min	13/32 (40,6%)	NA [7,16; NA]	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,64; 5,50] p=0,2497	1,52 [0,74; 3,15] p=0,2560	14,00% [-9,30%; 37,20%] p=0,2391	1,54 [0,64; 3,72] p=0,3355
60 bis <90 ml/min	58/147 (39,5%)	NA [9,46; NA]	48/140 (34,3%)	12,19 [11,24; NA]	1,25 [0,77; 2,02] p=0,3652	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3659	5,20% [-6,00%; 16,30%] p=0,3633	1,19 [0,81; 1,74] p=0,3843
≥90 ml/min	71/175 (40,6%)	15,01 [10,22; 15,01]	55/184 (29,9%)	NA [12,32; NA]	1,60 [1,03; 2,48] p=0,0343	1,36 [1,02; 1,80] p=0,0355	10,70% [0,80%; 20,50%] p=0,0333	1,42 [1,00; 2,02] p=0,0514
Appetitlosigkeit - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8385								
normal	124/311 (39,9%)	15,01 [11,11; 15,01]	96/305 (31,5%)	NA [12,32; NA]	1,44 [1,04; 2,01] p=0,0298	1,27 [1,02; 1,57] p=0,0308	8,40% [0,90%; 15,90%] p=0,0290	1,33 [1,02; 1,74] p=0,0338
beeinträchtigt	18/44 (40,9%)	NA [7,49; NA]	15/48 (31,3%)	NA [8,08; NA]	1,52 [0,65; 3,59] p=0,3372	1,31 [0,76; 2,27] p=0,3369	9,70% [-9,90%; 29,20%] p=0,3334	1,24 [0,62; 2,46] p=0,5481

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: Region, Interaktion: p=0,9561								
Europa	126/321 (39,3%)	15,01 [NA; NA]	97/316 (30,7%)	NA [12,32; NA]	1,46 [1,05; 2,02] p=0,0237	1,28 [1,03; 1,58] p=0,0246	8,60% [1,20%; 15,90%] p=0,0230	1,33 [1,02; 1,73] p=0,0368
Australien	16/34 (47,1%)	11,11 [4,01; NA]	14/38 (36,8%)	NA [6,90; NA]	1,52 [0,59; 3,91] p=0,3834	1,28 [0,74; 2,21] p=0,3814	10,20% [-12,50%; 32,90%] p=0,3784	1,37 [0,67; 2,82] p=0,3926
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	155/355 (43,7%)	11,56 [9,92; NA]	158/354 (44,6%)	10,71 [6,50; NA]	0,96 [0,71; 1,29] p=0,7811	0,98 [0,83; 1,15] p=0,7814	-1,00% [-8,30%; 6,30%] p=0,7814	0,91 [0,73; 1,14] p=0,4044
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8889								
männlich	96/211 (45,5%)	10,97 [7,06; NA]	94/205 (45,9%)	10,71 [4,37; NA]	0,99 [0,67; 1,45] p=0,9420	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9419	-0,40% [-9,90%; 9,20%] p=0,9419	0,93 [0,70; 1,24] p=0,6206
weiblich	59/144 (41,0%)	11,73 [9,92; NA]	64/149 (43,0%)	NA [4,43; NA]	0,92 [0,58; 1,47] p=0,7317	0,95 [0,73; 1,25] p=0,7314	-2,00% [-13,30%; 9,30%] p=0,7312	0,90 [0,63; 1,28] p=0,5445
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9437								
<65 Jahre	111/261 (42,5%)	11,73 [10,55; NA]	118/267 (44,2%)	11,27 [8,05; NA]	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6996	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6994	-1,70% [-10,10%; 6,80%] p=0,6993	0,91 [0,70; 1,18] p=0,4750

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 Jahre	44/94 (46,8%)	11,56 [3,84; NA]	40/87 (46,0%)	4,50 [2,20; NA]	1,03 [0,58; 1,86] p=0,9110	1,02 [0,74; 1,39] p=0,9108	0,80% [-13,70%; 15,40%] p=0,9108	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6667
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6950								
<50 Jahre	21/54 (38,9%)	NA [6,44; NA]	17/54 (31,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,63; 3,06] p=0,4224	1,24 [0,74; 2,07] p=0,4225	7,40% [-10,60%; 25,40%] p=0,4188	1,16 [0,61; 2,19] p=0,6585
50 bis <65 Jahre	90/207 (43,5%)	11,11 [9,69; NA]	101/213 (47,4%)	10,12 [4,50; NA]	0,85 [0,58; 1,25] p=0,4181	0,92 [0,74; 1,13] p=0,4183	-3,90% [-13,50%; 5,60%] p=0,4172	0,86 [0,65; 1,15] p=0,3162
≥65 Jahre	44/94 (46,8%)	11,56 [3,84; NA]	40/87 (46,0%)	4,50 [2,20; NA]	1,03 [0,58; 1,86] p=0,9110	1,02 [0,74; 1,39] p=0,9108	0,80% [-13,70%; 15,40%] p=0,9108	0,91 [0,59; 1,40] p=0,6667
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2237								
weiß	141/330 (42,7%)	11,56 [10,55; NA]	143/323 (44,3%)	11,27 [6,50; NA]	0,94 [0,69; 1,28] p=0,6907	0,96 [0,81; 1,15] p=0,6905	-1,50% [-9,10%; 6,10%] p=0,6904	0,89 [0,70; 1,12] p=0,3142
andere	14/25 (56,0%)	2,27 [1,94; NA]	15/31 (48,4%)	9,59 [2,20; NA]	1,36 [0,47; 3,91] p=0,5743	1,16 [0,70; 1,91] p=0,5690	7,60% [-18,60%; 33,80%] p=0,5695	1,44 [0,69; 2,98] p=0,3297
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2100								
Stadium I	79/186 (42,5%)	10,97 [8,51; NA]	88/178 (49,4%)	6,60 [3,84; NA]	0,76 [0,50; 1,14] p=0,1831	0,86 [0,69; 1,07] p=0,1834	-7,00% [-17,20%; 3,30%] p=0,1815	0,76 [0,56; 1,03] p=0,0732

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	51/114 (44,7%)	11,73 [4,17; NA]	48/125 (38,4%)	NA [10,09; NA]	1,30 [0,78; 2,17] p=0,3216	1,17 [0,86; 1,57] p=0,3208	6,30% [-6,20%; 18,80%] p=0,3200	1,15 [0,78; 1,72] p=0,4804
Stadium III	25/55 (45,5%)	NA [3,75; NA]	22/50 (44,0%)	NA [2,46; NA]	1,06 [0,49; 2,29] p=0,8816	1,03 [0,68; 1,58] p=0,8811	1,50% [-17,60%; 20,50%] p=0,8810	1,00 [0,57; 1,78] p=0,9874
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4479								
IgG	92/204 (45,1%)	11,11 [4,30; NA]	86/185 (46,5%)	10,71 [4,37; NA]	0,95 [0,63; 1,41] p=0,7840	0,97 [0,78; 1,21] p=0,7836	-1,40% [-11,30%; 8,50%] p=0,7837	0,95 [0,70; 1,27] p=0,7099
Nicht-IgG	36/78 (46,2%)	12,29 [4,57; NA]	35/96 (36,5%)	NA [9,59; NA]	1,49 [0,81; 2,75] p=0,1969	1,27 [0,89; 1,81] p=0,1950	9,70% [-5,00%; 24,40%] p=0,1951	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5519
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1167								
Hochrisiko	29/76 (38,2%)	12,29 [11,56; NA]	32/78 (41,0%)	11,27 [3,98; NA]	0,89 [0,47; 1,69] p=0,7169	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7163	-2,90% [-18,30%; 12,60%] p=0,7159	0,84 [0,51; 1,40] p=0,5122
Standardrisiko	121/264 (45,8%)	10,88 [7,85; NA]	118/266 (44,4%)	10,71 [6,28; NA]	1,06 [0,75; 1,49] p=0,7336	1,03 [0,86; 1,25] p=0,7334	1,50% [-7,00%; 9,90%] p=0,7334	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9400
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [3,78; NA]	8/10 (80,0%)	2,05 [1,94; 5,36]	0,13 [0,02; 0,82] p=0,0250	0,42 [0,19; 0,91] p=0,0278	-46,70% [-81,10%; - 12,30%] p=0,0078	0,25 [0,08; 0,78] p=0,0168
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3726								

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 0	109/221 (49,3%)	9,92 [4,07; 12,48]	109/230 (47,4%)	10,09 [4,24; NA]	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6821	1,04 [0,86; 1,26] p=0,6818	1,90% [-7,30%; 11,20%] p=0,6817	0,99 [0,76; 1,30] p=0,9642
ECOG-PS ≥1	46/134 (34,3%)	11,73 [10,88; NA]	49/124 (39,5%)	NA [9,23; NA]	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3890	0,87 [0,63; 1,20] p=0,3884	-5,20% [-17,00%; 6,60%] p=0,3879	0,80 [0,54; 1,20] p=0,2856
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6244								
≤65 kg	36/82 (43,9%)	11,73 [3,71; NA]	55/114 (48,2%)	9,23 [2,33; NA]	0,84 [0,47; 1,49] p=0,5486	0,91 [0,67; 1,24] p=0,5507	-4,30% [-18,50%; 9,80%] p=0,5467	0,86 [0,57; 1,31] p=0,4880
>65 bis 85 kg	73/175 (41,7%)	NA [8,51; NA]	65/149 (43,6%)	11,27 [4,24; NA]	0,93 [0,59; 1,44] p=0,7294	0,96 [0,74; 1,23] p=0,7287	-1,90% [-12,70%; 8,90%] p=0,7290	0,88 [0,63; 1,23] p=0,4674
>85 kg	46/97 (47,4%)	10,97 [4,70; 12,48]	38/91 (41,8%)	NA [4,60; NA]	1,26 [0,71; 2,24] p=0,4362	1,14 [0,82; 1,56] p=0,4368	5,70% [-8,50%; 19,90%] p=0,4340	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6660
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9280								
<60 ml/min	11/32 (34,4%)	NA [9,43; NA]	11/30 (36,7%)	NA [4,01; NA]	0,91 [0,32; 2,56] p=0,8517	0,94 [0,48; 1,83] p=0,8505	-2,30% [-26,10%; 21,50%] p=0,8505	0,95 [0,41; 2,19] p=0,9017
60 bis <90 ml/min	69/147 (46,9%)	9,72 [3,98; NA]	70/140 (50,0%)	8,05 [3,68; 11,27]	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6046	0,94 [0,74; 1,19] p=0,6039	-3,10% [-14,60%; 8,50%] p=0,6038	0,87 [0,62; 1,21] p=0,4120
≥90 ml/min	75/175 (42,9%)	11,11 [10,55; NA]	77/184 (41,8%)	NA [5,36; NA]	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8468	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8466	1,00% [-9,20%;]	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7590

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
							11,20% p=0,8466	
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6947								
normal	135/311 (43,4%)	11,11 [9,69; NA]	136/305 (44,6%)	10,71 [6,50; NA]	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7678	0,97 [0,81; 1,16] p=0,7677	-1,20% [-9,00%; 6,70%] p=0,7676	0,93 [0,73; 1,18] p=0,5508
beeinträchtigt	20/44 (45,5%)	12,48 [3,88; NA]	22/48 (45,8%)	8,94 [2,10; NA]	0,98 [0,43; 2,24] p=0,9711	0,99 [0,64; 1,55] p=0,9709	-0,40% [-20,80%; 20,00%] p=0,9709	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4440
Obstipation - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3037								
Europa	142/321 (44,2%)	11,11 [9,69; NA]	139/316 (44,0%)	11,27 [7,82; NA]	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9495	1,01 [0,84; 1,20] p=0,9495	0,20% [-7,50%; 8,00%] p=0,9495	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6871
Australien	13/34 (38,2%)	NA [2,10; NA]	19/38 (50,0%)	4,24 [1,97; NA]	0,62 [0,24; 1,58] p=0,3193	0,77 [0,45; 1,30] p=0,3235	-11,80% [-34,60%; 11,00%] p=0,3117	0,65 [0,32; 1,31] p=0,2277
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	132/355 (37,2%)	12,26 [11,53; NA]	126/354 (35,6%)	12,26 [11,14; NA]	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6611	1,04 [0,86; 1,27] p=0,6605	1,60% [-5,50%; 8,70%] p=0,6604	1,02 [0,80; 1,31] p=0,8493
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2278								
männlich	71/211 (33,6%)	12,26 [11,53; NA]	74/205 (36,1%)	NA [10,88; NA]	0,90 [0,60; 1,34] p=0,6008	0,93 [0,72; 1,21] p=0,6004	-2,40% [-11,60%; 6,70%] p=0,6003	0,92 [0,66; 1,27] p=0,6140

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
weiblich	61/144 (42,4%)	12,09 [9,40; NA]	52/149 (34,9%)	12,26 [10,88; NA]	1,37 [0,85; 2,20] p=0,1903	1,21 [0,91; 1,62] p=0,1911	7,50% [-3,70%; 18,60%] p=0,1885	1,23 [0,85; 1,78] p=0,2778
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5008								
<65 Jahre	96/261 (36,8%)	12,62 [11,53; NA]	92/267 (34,5%)	12,26 [11,14; NA]	1,11 [0,78; 1,58] p=0,5774	1,07 [0,85; 1,34] p=0,5771	2,30% [-5,80%; 10,50%] p=0,5770	1,09 [0,82; 1,45] p=0,5640
≥65 Jahre	36/94 (38,3%)	12,09 [10,02; NA]	34/87 (39,1%)	11,20 [7,98; NA]	0,97 [0,53; 1,76] p=0,9142	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9140	-0,80% [-15,00%; 13,40%] p=0,9140	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7222
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5451								
<50 Jahre	25/54 (46,3%)	12,26 [8,05; 12,62]	19/54 (35,2%)	12,48 [10,15; NA]	1,59 [0,73; 3,44] p=0,2422	1,32 [0,83; 2,09] p=0,2444	11,10% [-7,30%; 29,50%] p=0,2370	1,32 [0,73; 2,41] p=0,3578
50 bis <65 Jahre	71/207 (34,3%)	14,16 [11,53; NA]	73/213 (34,3%)	11,63 [10,88; NA]	1,00 [0,67; 1,50] p=0,9953	1,00 [0,77; 1,30] p=0,9953	0,00% [-9,10%; 9,10%] p=0,9953	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9217
≥65 Jahre	36/94 (38,3%)	12,09 [10,02; NA]	34/87 (39,1%)	11,20 [7,98; NA]	0,97 [0,53; 1,76] p=0,9142	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9140	-0,80% [-15,00%; 13,40%] p=0,9140	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7222
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2492								
weiß	124/330 (37,6%)	12,26 [11,53; NA]	110/323 (34,1%)	12,48 [11,20; NA]	1,17 [0,85; 1,61] p=0,3487	1,10 [0,90; 1,36] p=0,3490	3,50% [-3,80%; 10,90%] p=0,3479	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4800

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	8/25 (32,0%)	NA [2,46; NA]	16/31 (51,6%)	10,88 [6,96; 11,24]	0,44 [0,15; 1,32] p=0,1440	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1591	-19,60% [-45,00%; 5,80%] p=0,1298	0,65 [0,28; 1,51] p=0,3143
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7722								
Stadium I	72/186 (38,7%)	11,56 [10,88; NA]	70/178 (39,3%)	11,24 [10,48; NA]	0,97 [0,64; 1,49] p=0,9042	0,98 [0,76; 1,27] p=0,9041	-0,60% [-10,60%; 9,40%] p=0,9041	0,98 [0,70; 1,36] p=0,8946
Stadium II	39/114 (34,2%)	14,16 [10,81; NA]	41/125 (32,8%)	NA [10,88; NA]	1,06 [0,62; 1,82] p=0,8178	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8174	1,40% [-10,60%; 13,40%] p=0,8175	1,06 [0,68; 1,65] p=0,7852
Stadium III	21/55 (38,2%)	NA [9,27; NA]	15/50 (30,0%)	11,20 [10,88; NA]	1,44 [0,64; 3,25] p=0,3800	1,27 [0,74; 2,19] p=0,3820	8,20% [-9,90%; 26,20%] p=0,3746	1,29 [0,67; 2,51] p=0,4488
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3910								
IgG	69/204 (33,8%)	14,16 [11,56; NA]	69/185 (37,3%)	11,63 [10,84; NA]	0,86 [0,57; 1,30] p=0,4751	0,91 [0,69; 1,19] p=0,4744	-3,50% [-13,00%; 6,10%] p=0,4747	0,91 [0,65; 1,26] p=0,5595
Nicht-IgG	33/78 (42,3%)	12,09 [9,46; NA]	30/96 (31,3%)	NA [10,88; NA]	1,61 [0,86; 3,01] p=0,1323	1,35 [0,91; 2,01] p=0,1317	11,10% [-3,30%; 25,40%] p=0,1312	1,18 [0,72; 1,94] p=0,5064
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8823								
Hochrisiko	30/76 (39,5%)	12,09 [10,81; 12,62]	25/78 (32,1%)	11,63 [10,88; NA]	1,38 [0,71; 2,68] p=0,3381	1,23 [0,80; 1,89] p=0,3385	7,40% [-7,70%; 22,50%] p=0,3353	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5821

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
Standardrisiko	95/264 (36,0%)	14,16 [10,88; NA]	95/266 (35,7%)	12,26 [10,88; NA]	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9483	1,01 [0,80; 1,26] p=0,9482	0,30% [-7,90%; 8,40%] p=0,9482	1,02 [0,77; 1,35] p=0,9070
Unbestimmt	7/15 (46,7%)	NA [2,23; NA]	6/10 (60,0%)	8,41 [2,04; NA]	0,58 [0,12; 2,95] p=0,5218	0,78 [0,37; 1,63] p=0,5061	-13,30% [-52,80%; 26,20%] p=0,5081	1,06 [0,34; 3,35] p=0,9171
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0189								
ECOG-PS 0	74/221 (33,5%)	12,62 [12,09; NA]	86/230 (37,4%)	11,63 [10,84; NA]	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3865	0,90 [0,70; 1,15] p=0,3869	-3,90% [-12,70%; 4,90%] p=0,3853	0,83 [0,60; 1,13] p=0,2286
ECOG-PS ≥1	58/134 (43,3%)	10,81 [9,23; NA]	40/124 (32,3%)	12,48 [10,88; NA]	1,60 [0,96; 2,67] p=0,0688	1,34 [0,97; 1,85] p=0,0720	11,00% [-0,70%; 22,80%] p=0,0659	1,53 [1,02; 2,30] p=0,0382
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6194								
≤65 kg	32/82 (39,0%)	12,62 [10,88; NA]	44/114 (38,6%)	11,20 [10,28; NA]	1,02 [0,57; 1,82] p=0,9518	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9516	0,40% [-13,40%; 14,30%] p=0,9517	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8300
>65 bis 85 kg	60/175 (34,3%)	NA [12,09; NA]	43/149 (28,9%)	12,48 [11,20; NA]	1,29 [0,80; 2,06] p=0,2966	1,19 [0,86; 1,64] p=0,2988	5,40% [-4,70%; 15,50%] p=0,2932	1,23 [0,83; 1,82] p=0,2968
>85 kg	40/97 (41,2%)	11,53 [9,63; NA]	39/91 (42,9%)	NA [8,38; NA]	0,94 [0,52; 1,67] p=0,8225	0,96 [0,69; 1,35] p=0,8220	-1,60% [-15,70%; 12,50%] p=0,8221	0,95 [0,61; 1,47] p=0,8064
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6580								

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
<60 ml/min	11/32 (34,4%)	NA [9,27; NA]	7/30 (23,3%)	NA [10,15; NA]	1,72 [0,56; 5,26] p=0,3424	1,47 [0,66; 3,30] p=0,3462	11,00% [-11,30%; 33,40%] p=0,3331	1,60 [0,62; 4,14] p=0,3342
60 bis <90 ml/min	54/147 (36,7%)	12,26 [10,88; NA]	51/140 (36,4%)	11,20 [10,88; NA]	1,01 [0,63; 1,64] p=0,9572	1,01 [0,74; 1,37] p=0,9571	0,30% [-10,80%; 11,50%] p=0,9571	0,97 [0,66; 1,42] p=0,8636
≥90 ml/min	67/175 (38,3%)	12,09 [10,88; NA]	68/184 (37,0%)	12,48 [10,84; NA]	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7952	1,04 [0,79; 1,35] p=0,7949	1,30% [-8,70%; 11,40%] p=0,7950	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7423
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8357								
normal	116/311 (37,3%)	12,26 [10,88; NA]	110/305 (36,1%)	12,26 [11,14; NA]	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7510	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7508	1,20% [-6,40%; 8,80%] p=0,7508	1,05 [0,81; 1,36] p=0,7150
beeinträchtigt	16/44 (36,4%)	11,53 [10,02; NA]	16/48 (33,3%)	11,24 [9,36; NA]	1,14 [0,48; 2,70] p=0,7618	1,09 [0,62; 1,91] p=0,7604	3,00% [-16,50%; 22,50%] p=0,7606	0,96 [0,48; 1,93] p=0,9124
Diarrhoe - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1722								
Europa	120/321 (37,4%)	12,26 [11,56; NA]	108/316 (34,2%)	12,26 [11,14; NA]	1,15 [0,83; 1,59] p=0,3991	1,09 [0,89; 1,35] p=0,3992	3,20% [-4,20%; 10,60%] p=0,3984	1,11 [0,85; 1,44] p=0,4423
Australien	12/34 (35,3%)	11,53 [9,46; NA]	18/38 (47,4%)	10,88 [4,14; NA]	0,61 [0,23; 1,56] p=0,3029	0,74 [0,42; 1,31] p=0,3076	-12,10% [-34,70%; 10,50%] p=0,2947	0,64 [0,31; 1,33] p=0,2330

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

EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte

Tabelle-45 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	110/355 (31,0%)	NA [NA; NA]	99/354 (28,0%)	NA [12,39; NA]	1,15 [0,84; 1,59] p=0,3835	1,11 [0,88; 1,39] p=0,3846	3,00% [-3,70%; 9,70%] p=0,3838	1,14 [0,87; 1,50] p=0,3379
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8012								
männlich	70/211 (33,2%)	NA [10,94; NA]	59/205 (28,8%)	NA [11,60; NA]	1,23 [0,81; 1,86] p=0,3332	1,15 [0,86; 1,54] p=0,3338	4,40% [-4,50%; 13,30%] p=0,3318	1,16 [0,82; 1,63] p=0,4143
weiblich	40/144 (27,8%)	NA [NA; NA]	40/149 (26,8%)	NA [12,39; NA]	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8581	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8579	0,90% [-9,30%; 11,10%] p=0,8579	1,07 [0,69; 1,66] p=0,7553
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8005								
<65 Jahre	80/261 (30,7%)	NA [NA; NA]	74/267 (27,7%)	NA [12,39; NA]	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4585	1,11 [0,85; 1,44] p=0,4583	2,90% [-4,80%; 10,70%] p=0,4579	1,15 [0,83; 1,57] p=0,3990
≥65 Jahre	30/94 (31,9%)	NA [10,25; NA]	25/87 (28,7%)	NA [10,61; NA]	1,16 [0,62; 2,19] p=0,6431	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6428	3,20% [-10,20%; 16,60%] p=0,6416	1,07 [0,63; 1,82] p=0,8043
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4467								

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
<50 Jahre	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	15/54 (27,8%)	12,39 [10,64; NA]	0,67 [0,27; 1,62] p=0,3702	0,73 [0,37; 1,45] p=0,3717	-7,40% [-23,50%; 8,70%] p=0,3662	0,73 [0,34; 1,59] p=0,4277
50 bis <65 Jahre	69/207 (33,3%)	NA [NA; NA]	59/213 (27,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,86; 1,98] p=0,2104	1,20 [0,90; 1,61] p=0,2111	5,60% [-3,20%; 14,40%] p=0,2093	1,26 [0,89; 1,79] p=0,1846
≥65 Jahre	30/94 (31,9%)	NA [10,25; NA]	25/87 (28,7%)	NA [10,61; NA]	1,16 [0,62; 2,19] p=0,6431	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6428	3,20% [-10,20%; 16,60%] p=0,6416	1,07 [0,63; 1,82] p=0,8043
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1675								
weiß	101/330 (30,6%)	NA [NA; NA]	93/323 (28,8%)	NA [12,39; NA]	1,09 [0,78; 1,53] p=0,6124	1,06 [0,84; 1,35] p=0,6123	1,80% [-5,20%; 8,80%] p=0,6120	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6355
andere	9/25 (36,0%)	NA [2,04; NA]	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	2,34 [0,70; 7,85] p=0,1658	1,86 [0,77; 4,52] p=0,1710	16,60% [-6,80%; 40,00%] p=0,1632	2,28 [0,81; 6,41] p=0,1191
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5089								
Stadium I	65/186 (34,9%)	NA [10,25; NA]	53/178 (29,8%)	NA [12,39; NA]	1,27 [0,82; 1,97] p=0,2927	1,17 [0,87; 1,58] p=0,2937	5,20% [-4,40%; 14,80%] p=0,2909	1,22 [0,85; 1,75] p=0,2819
Stadium II	29/114 (25,4%)	NA [NA; NA]	35/125 (28,0%)	NA [11,60; NA]	0,88 [0,49; 1,56] p=0,6558	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6556	-2,60% [-13,80%; 8,70%] p=0,6545	0,91 [0,56; 1,49] p=0,7112
Stadium III	16/55 (29,1%)	NA [NA; NA]	10/50 (20,0%)	NA [11,14; NA]	1,64 [0,66; 4,06] p=0,2834	1,46 [0,73; 2,90] p=0,2879	9,10% [-7,20%;	1,46 [0,66; 3,22] p=0,3470

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
							25,40%] p=0,2755	
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5242								
IgG	68/204 (33,3%)	NA [NA; NA]	61/185 (33,0%)	12,39 [11,60; NA]	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9400	1,01 [0,76; 1,34] p=0,9399	0,40% [-9,00%; 9,70%] p=0,9399	1,04 [0,73; 1,47] p=0,8293
Nicht-IgG	22/78 (28,2%)	NA [10,25; NA]	28/96 (29,2%)	NA [11,14; NA]	0,95 [0,49; 1,85] p=0,8895	0,97 [0,60; 1,55] p=0,8892	-1,00% [-14,50%; 12,50%] p=0,8890	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5740
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8461								
Hochrisiko	25/76 (32,9%)	NA [NA; NA]	22/78 (28,2%)	NA [12,39; NA]	1,25 [0,63; 2,48] p=0,5288	1,17 [0,72; 1,88] p=0,5282	4,70% [-9,80%; 19,20%] p=0,5272	1,22 [0,69; 2,17] p=0,4952
Standardrisiko	78/264 (29,5%)	NA [NA; NA]	72/266 (27,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,77; 1,65] p=0,5270	1,09 [0,83; 1,43] p=0,5269	2,50% [-5,20%; 10,10%] p=0,5265	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5503
Unbestimmt	7/15 (46,7%)	NA [1,91; NA]	5/10 (50,0%)	4,37 [1,91; NA]	0,88 [0,18; 4,34] p=0,8728	0,93 [0,41; 2,13] p=0,8694	-3,30% [-43,30%; 36,60%] p=0,8702	0,87 [0,28; 2,75] p=0,8144
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5607								
ECOG-PS 0	74/221 (33,5%)	NA [NA; NA]	72/230 (31,3%)	NA [11,60; NA]	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6213	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6209	2,20% [-6,50%; 10,80%] p=0,6209	1,07 [0,78; 1,49] p=0,6649
ECOG-PS ≥1	36/134 (26,9%)	NA [NA; NA]	27/124 (21,8%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,74; 2,34] p=0,3425	1,23 [0,80; 1,91] p=0,3439	5,10% [-5,40%;	1,29 [0,78; 2,13] p=0,3190

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
							15,50%] p=0,3394	
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5897								
≤65 kg	18/82 (22,0%)	NA [NA; NA]	29/114 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,42; 1,61] p=0,5737	0,86 [0,52; 1,44] p=0,5748	-3,50% [-15,50%; 8,50%] p=0,5692	0,86 [0,48; 1,55] p=0,6142
>65 bis 85 kg	52/175 (29,7%)	NA [NA; NA]	37/149 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3272	1,20 [0,83; 1,72] p=0,3291	4,90% [-4,80%; 14,60%] p=0,3236	1,26 [0,83; 1,92] p=0,2838
>85 kg	40/97 (41,2%)	NA [9,82; NA]	33/91 (36,3%)	11,60 [10,61; NA]	1,23 [0,69; 2,22] p=0,4856	1,14 [0,79; 1,63] p=0,4858	5,00% [-8,90%; 18,90%] p=0,4835	1,10 [0,69; 1,75] p=0,6800
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4465								
<60 ml/min	11/32 (34,4%)	NA [4,43; NA]	8/30 (26,7%)	NA [9,96; NA]	1,44 [0,48; 4,28] p=0,5140	1,29 [0,60; 2,76] p=0,5139	7,70% [-15,10%; 30,50%] p=0,5081	1,44 [0,58; 3,60] p=0,4318
60 bis <90 ml/min	39/147 (26,5%)	NA [NA; NA]	40/140 (28,6%)	NA [11,60; NA]	0,90 [0,54; 1,52] p=0,6993	0,93 [0,64; 1,35] p=0,6989	-2,00% [-12,40%; 8,30%] p=0,6989	0,91 [0,59; 1,42] p=0,6840
≥90 ml/min	60/175 (34,3%)	NA [10,22; NA]	51/184 (27,7%)	NA [12,39; NA]	1,36 [0,87; 2,13] p=0,1789	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1797	6,60% [-3,00%; 16,10%] p=0,1778	1,28 [0,88; 1,86] p=0,1984
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1759								
normal	95/311 (30,5%)	NA [NA; NA]	91/305 (29,8%)	NA [12,39; NA]	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8478	1,02 [0,81; 1,30] p=0,8477	0,70% [-6,50%;	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7382

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
							8,00% p=0,8477	
beeinträchtigt	15/44 (34,1%)	NA [10,02; NA]	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	2,59 [0,97; 6,91] p=0,0552	2,04 [0,96; 4,35] p=0,0630	17,40% [-0,10%; 35,00%] p=0,0514	1,92 [0,81; 4,53] p=0,1370
Krankheitssymptome - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7674								
Europa	100/321 (31,2%)	NA [NA; NA]	88/316 (27,8%)	NA [12,39; NA]	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3610	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3612	3,30% [-3,80%; 10,40%] p=0,3601	1,15 [0,86; 1,53] p=0,3508
Australien	10/34 (29,4%)	NA [10,02; NA]	11/38 (28,9%)	NA [11,60; NA]	1,02 [0,37; 2,83] p=0,9657	1,02 [0,49; 2,09] p=0,9655	0,50% [-20,60%; 21,50%] p=0,9655	0,99 [0,42; 2,35] p=0,9888
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	200/355 (56,3%)	7,72 [5,55; 8,90]	191/354 (54,0%)	7,95 [4,30; 9,59]	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5237	1,04 [0,92; 1,19] p=0,5224	2,40% [-4,80%; 9,60%] p=0,5221	1,02 [0,84; 1,25] p=0,8208
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7009								
männlich	119/211 (56,4%)	7,42 [4,30; 9,46]	108/205 (52,7%)	8,02 [4,17; 10,71]	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4473	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4474	3,70% [-5,80%; 13,30%] p=0,4465	1,08 [0,83; 1,40] p=0,5740
weiblich	81/144 (56,3%)	7,85 [4,57; 9,72]	83/149 (55,7%)	7,92 [4,04; 11,63]	1,02 [0,65; 1,62] p=0,9252	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9251	0,50% [-10,80%; 11,90%] p=0,9251	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9852
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6625								

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 Jahre	148/261 (56,7%)	7,62 [5,55; 9,46]	144/267 (53,9%)	7,98 [4,24; 9,79]	1,12 [0,79; 1,58] p=0,5222	1,05 [0,90; 1,23] p=0,5218	2,80% [-5,70%; 11,30%] p=0,5216	1,07 [0,85; 1,34] p=0,5768
≥65 Jahre	52/94 (55,3%)	8,18 [3,71; 10,25]	47/87 (54,0%)	7,26 [3,71; 10,71]	1,05 [0,59; 1,89] p=0,8614	1,02 [0,79; 1,34] p=0,8611	1,30% [-13,20%; 15,80%] p=0,8611	0,97 [0,65; 1,43] p=0,8623
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8684								
<50 Jahre	29/54 (53,7%)	9,13 [4,01; NA]	30/54 (55,6%)	9,59 [4,01; 12,39]	0,93 [0,43; 1,98] p=0,8474	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8468	-1,90% [-20,60%; 16,90%] p=0,8467	1,01 [0,61; 1,69] p=0,9542
50 bis <65 Jahre	119/207 (57,5%)	7,06 [4,57; 9,23]	114/213 (53,5%)	6,87 [4,14; 11,63]	1,17 [0,80; 1,73] p=0,4140	1,07 [0,91; 1,27] p=0,4136	4,00% [-5,50%; 13,50%] p=0,4130	1,08 [0,84; 1,40] p=0,5365
≥65 Jahre	52/94 (55,3%)	8,18 [3,71; 10,25]	47/87 (54,0%)	7,26 [3,71; 10,71]	1,05 [0,59; 1,89] p=0,8614	1,02 [0,79; 1,34] p=0,8611	1,30% [-13,20%; 15,80%] p=0,8611	0,97 [0,65; 1,43] p=0,8623
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5469								
weiß	184/330 (55,8%)	7,95 [5,91; 9,46]	172/323 (53,3%)	7,98 [4,40; 9,79]	1,11 [0,81; 1,51] p=0,5204	1,05 [0,91; 1,21] p=0,5204	2,50% [-5,10%; 10,10%] p=0,5200	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7562
andere	16/25 (64,0%)	2,10 [1,94; 8,90]	19/31 (61,3%)	4,04 [2,20; 9,53]	1,12 [0,38; 3,34] p=0,8365	1,04 [0,70; 1,57] p=0,8345	2,70% [-22,70%; 28,20%] p=0,8347	1,35 [0,69; 2,64] p=0,3736
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8947								

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 I	121/186 (65,1%)	5,91 [4,01; 7,98]	109/178 (61,2%)	4,04 [3,75; 7,42]	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4509	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4512	3,80% [-6,10%; 13,70%] p=0,4501	1,00 [0,78; 1,30] p=0,9718
Stadium II	55/114 (48,2%)	10,71 [5,03; 14,39]	57/125 (45,6%)	12,19 [5,75; NA]	1,11 [0,67; 1,85] p=0,6829	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6821	2,60% [-10,00%; 15,30%] p=0,6822	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6394
Stadium III	24/55 (43,6%)	NA [4,11; NA]	24/50 (48,0%)	17,05 [4,86; 17,05]	0,84 [0,39; 1,81] p=0,6555	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6538	-4,40% [-23,40%; 14,70%] p=0,6537	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8794
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6031								
IgG	118/204 (57,8%)	6,04 [4,07; 8,35]	110/185 (59,5%)	4,60 [3,88; 8,15]	0,94 [0,62; 1,40] p=0,7468	0,97 [0,82; 1,15] p=0,7463	-1,60% [-11,40%; 8,20%] p=0,7464	1,01 [0,78; 1,31] p=0,9489
Nicht-IgG	41/78 (52,6%)	9,13 [4,60; 12,48]	49/96 (51,0%)	7,98 [3,84; 13,63]	1,06 [0,58; 1,93] p=0,8420	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8414	1,50% [-13,40%; 16,40%] p=0,8415	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6603
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5305								
Hochrisiko	41/76 (53,9%)	7,06 [2,37; 12,29]	44/78 (56,4%)	7,98 [3,71; 12,19]	0,91 [0,48; 1,71] p=0,7594	0,96 [0,72; 1,27] p=0,7588	-2,50% [-18,20%; 13,20%] p=0,7586	0,96 [0,62; 1,47] p=0,8374
Standardrisiko	150/264 (56,8%)	7,95 [5,55; 8,90]	140/266 (52,6%)	8,02 [4,24; 10,71]	1,18 [0,84; 1,67] p=0,3334	1,08 [0,92; 1,26] p=0,3334	4,20% [-4,30%; 12,70%] p=0,3325	1,09 [0,86; 1,37] p=0,4768
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	3,04 [1,91; NA]	7/10 (70,0%)	2,00 [1,91; NA]	0,64 [0,12; 3,53] p=0,6171	0,86 [0,48; 1,53] p=0,6019	-10,00% [-47,70%;	0,70 [0,26; 1,90] p=0,4835

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
							27,70%] p=0,6031	
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7785								
ECOG-PS 0	128/221 (57,9%)	6,96 [4,11; 8,87]	128/230 (55,7%)	4,86 [4,07; 8,18]	1,10 [0,76; 1,59] p=0,6276	1,04 [0,89; 1,22] p=0,6271	2,30% [-6,90%; 11,40%] p=0,6271	1,03 [0,80; 1,31] p=0,8271
ECOG-PS ≥1	72/134 (53,7%)	8,18 [6,04; 10,71]	63/124 (50,8%)	9,66 [4,04; 12,19]	1,12 [0,69; 1,83] p=0,6390	1,06 [0,84; 1,34] p=0,6390	2,90% [-9,30%; 15,10%] p=0,6383	1,11 [0,79; 1,56] p=0,5518
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6643								
≤65 kg	43/82 (52,4%)	8,08 [4,11; NA]	55/114 (48,2%)	9,33 [4,86; 17,05]	1,18 [0,67; 2,09] p=0,5635	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5602	4,20% [-10,00%; 18,40%] p=0,5621	1,10 [0,74; 1,64] p=0,6383
>65 bis 85 kg	94/175 (53,7%)	8,31 [6,11; 9,72]	74/149 (49,7%)	8,15 [4,30; NA]	1,18 [0,76; 1,82] p=0,4678	1,08 [0,88; 1,34] p=0,4691	4,00% [-6,90%; 15,00%] p=0,4669	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5270
>85 kg	63/97 (64,9%)	4,30 [3,06; 8,87]	62/91 (68,1%)	3,91 [2,56; 7,56]	0,87 [0,47; 1,59] p=0,6449	0,95 [0,78; 1,17] p=0,6437	-3,20% [-16,70%; 10,30%] p=0,6436	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5174
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3081								
<60 ml/min	19/32 (59,4%)	4,57 [2,10; NA]	12/30 (40,0%)	NA [7,42; NA]	2,19 [0,79; 6,05] p=0,1304	1,48 [0,88; 2,51] p=0,1393	19,40% [-5,10%; 43,80%] p=0,1201	1,79 [0,87; 3,71] p=0,1137
60 bis <90 ml/min	75/147 (51,0%)	8,35 [4,11; 12,29]	71/140 (50,7%)	7,98 [3,91; 17,05]	1,01 [0,64; 1,61] p=0,9587	1,01 [0,80; 1,26] p=0,9586	0,30% [-11,30%;]	1,03 [0,74; 1,43] p=0,8663

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
							11,90% p=0,9586	
≥90 ml/min	106/175 (60,6%)	6,57 [4,60; 8,77]	108/184 (58,7%)	5,72 [4,04; 9,53]	1,08 [0,71; 1,65] p=0,7177	1,03 [0,87; 1,22] p=0,7172	1,90% [-8,30%; 12,00%] p=0,7172	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9397
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4260								
normal	174/311 (55,9%)	7,42 [5,03; 8,90]	161/305 (52,8%)	7,95 [4,17; 10,71]	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4312	1,06 [0,92; 1,23] p=0,4313	3,20% [-4,70%; 11,00%] p=0,4307	1,07 [0,86; 1,33] p=0,5286
beeinträchtigt	26/44 (59,1%)	7,95 [2,37; 12,48]	30/48 (62,5%)	6,87 [3,71; 9,33]	0,87 [0,38; 2,00] p=0,7392	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7385	-3,40% [-23,40%; 16,60%] p=0,7379	0,83 [0,49; 1,41] p=0,4914
Nebenwirkungen der Behandlung - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5123								
Europa	178/321 (55,5%)	7,95 [5,55; 9,13]	164/316 (51,9%)	8,12 [4,86; 11,50]	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3689	1,07 [0,93; 1,24] p=0,3691	3,60% [-4,20%; 11,30%] p=0,3683	1,07 [0,87; 1,33] p=0,5132
Australien	22/34 (64,7%)	6,04 [1,97; 9,72]	27/38 (71,1%)	4,01 [2,00; 8,90]	0,75 [0,28; 2,02] p=0,5669	0,91 [0,66; 1,25] p=0,5674	-6,30% [-27,90%; 15,20%] p=0,5644	0,86 [0,49; 1,52] p=0,6067

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID \geq 10 Punkte**

Tabelle-46 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID \geq 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte								
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	144/355 (40,6%)	13,24 [10,32; NA]	142/354 (40,1%)	12,19 [10,71; NA]	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9035	1,01 [0,85; 1,21] p=0,9037	0,40% [-6,70%; 7,50%] p=0,9037	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8213
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4428								
männlich	83/211 (39,3%)	NA [10,32; NA]	84/205 (41,0%)	11,73 [10,61; NA]	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7334	0,96 [0,76; 1,21] p=0,7331	-1,60% [-11,10%; 7,80%] p=0,7331	0,97 [0,72; 1,32] p=0,8556
weiblich	61/144 (42,4%)	11,73 [7,20; 13,24]	58/149 (38,9%)	12,32 [10,05; NA]	1,15 [0,72; 1,84] p=0,5502	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5497	3,40% [-7,80%; 14,70%] p=0,5493	1,18 [0,82; 1,69] p=0,3712
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID \geq10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0934								
<65 Jahre	111/261 (42,5%)	11,73 [9,56; NA]	102/267 (38,2%)	12,32 [10,94; NA]	1,20 [0,84; 1,70] p=0,3114	1,11 [0,90; 1,37] p=0,3115	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3106	1,17 [0,90; 1,53] p=0,2447

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 Jahre	33/94 (35,1%)	NA [8,31; NA]	40/87 (46,0%)	10,71 [4,37; NA]	0,64 [0,35; 1,16] p=0,1374	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1386	-10,90% [-25,10%; 3,40%] p=0,1346	0,74 [0,47; 1,18] p=0,2116
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2159								
<50 Jahre	22/54 (40,7%)	NA [5,78; NA]	18/54 (33,3%)	NA [10,61; NA]	1,38 [0,63; 3,01] p=0,4276	1,22 [0,74; 2,01] p=0,4275	7,40% [-10,80%; 25,60%] p=0,4240	1,41 [0,75; 2,63] p=0,2843
50 bis <65 Jahre	89/207 (43,0%)	11,73 [8,35; NA]	84/213 (39,4%)	12,32 [10,61; NA]	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4593	1,09 [0,87; 1,37] p=0,4590	3,60% [-5,90%; 13,00%] p=0,4586	1,13 [0,83; 1,52] p=0,4363
≥65 Jahre	33/94 (35,1%)	NA [8,31; NA]	40/87 (46,0%)	10,71 [4,37; NA]	0,64 [0,35; 1,16] p=0,1374	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1386	-10,90% [-25,10%; 3,40%] p=0,1346	0,74 [0,47; 1,18] p=0,2116
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0079								
weiß	130/330 (39,4%)	13,24 [11,53; NA]	134/323 (41,5%)	12,19 [10,61; NA]	0,92 [0,67; 1,25] p=0,5863	0,95 [0,79; 1,14] p=0,5860	-2,10% [-9,60%; 5,40%] p=0,5859	0,95 [0,75; 1,21] p=0,7021
andere	14/25 (56,0%)	4,86 [1,97; NA]	8/31 (25,8%)	10,94 [10,02; NA]	3,66 [1,19; 11,30] p=0,0227	2,17 [1,09; 4,33] p=0,0279	30,20% [5,40%; 55,00%] p=0,0171	3,12 [1,30; 7,46] p=0,0107
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3176								
Stadium I	83/186 (44,6%)	11,53 [6,74; NA]	90/178 (50,6%)	10,02 [6,50; 11,73]	0,79 [0,52; 1,19] p=0,2574	0,88 [0,71; 1,10] p=0,2573	-5,90% [-16,20%; 4,30%] p=0,2560	0,90 [0,67; 1,22] p=0,5023

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	43/114 (37,7%)	NA [8,35; NA]	41/125 (32,8%)	NA [12,19; NA]	1,24 [0,73; 2,11] p=0,4272	1,15 [0,81; 1,62] p=0,4264	4,90% [-7,20%; 17,00%] p=0,4263	1,20 [0,78; 1,84] p=0,4089
Stadium III	18/55 (32,7%)	13,24 [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [11,14; NA]	1,73 [0,72; 4,14] p=0,2217	1,49 [0,78; 2,83] p=0,2274	10,70% [-6,20%; 27,60%] p=0,2135	1,53 [0,72; 3,25] p=0,2645
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1108								
IgG	90/204 (44,1%)	11,53 [7,06; NA]	75/185 (40,5%)	12,32 [10,61; NA]	1,16 [0,77; 1,73] p=0,4765	1,09 [0,86; 1,37] p=0,4770	3,60% [-6,20%; 13,40%] p=0,4754	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3236
Nicht-IgG	25/78 (32,1%)	13,24 [10,32; NA]	39/96 (40,6%)	11,14 [8,80; NA]	0,69 [0,37; 1,29] p=0,2448	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2497	-8,60% [-22,80%; 5,70%] p=0,2391	0,72 [0,43; 1,19] p=0,1972
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5470								
Hochrisiko	23/76 (30,3%)	NA [11,53; NA]	27/78 (34,6%)	12,19 [10,19; NA]	0,82 [0,42; 1,61] p=0,5654	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5650	-4,40% [-19,10%; 10,40%] p=0,5636	0,86 [0,49; 1,50] p=0,5879
Standardrisiko	110/264 (41,7%)	13,24 [10,02; NA]	109/266 (41,0%)	12,32 [10,61; NA]	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8721	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8720	0,70% [-7,70%; 9,10%] p=0,8720	1,05 [0,81; 1,38] p=0,6896
Unbestimmt	11/15 (73,3%)	2,97 [1,97; 9,27]	6/10 (60,0%)	4,95 [1,94; NA]	1,83 [0,33; 10,10] p=0,4927	1,22 [0,68; 2,21] p=0,5057	13,30% [-24,40%; 51,10%] p=0,4884	1,70 [0,63; 4,61] p=0,2976
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5387								

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 0	106/221 (48,0%)	10,02 [6,74; NA]	101/230 (43,9%)	11,14 [8,80; NA]	1,18 [0,81; 1,71] p=0,3887	1,09 [0,89; 1,33] p=0,3883	4,10% [-5,10%; 13,20%] p=0,3878	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4966
ECOG-PS ≥1	38/134 (28,4%)	NA [11,73; NA]	41/124 (33,1%)	12,19 [10,94; NA]	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4134	0,86 [0,59; 1,24] p=0,4130	-4,70% [-16,00%; 6,60%] p=0,4127	0,94 [0,61; 1,47] p=0,7916
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8670								
≤65 kg	28/82 (34,1%)	NA [11,73; NA]	41/114 (36,0%)	NA [10,05; NA]	0,92 [0,51; 1,68] p=0,7931	0,95 [0,64; 1,40] p=0,7931	-1,80% [-15,30%; 11,70%] p=0,7921	0,99 [0,61; 1,60] p=0,9713
>65 bis 85 kg	68/175 (38,9%)	13,24 [10,22; NA]	58/149 (38,9%)	11,73 [10,94; NA]	1,00 [0,64; 1,56] p=0,9899	1,00 [0,76; 1,31] p=0,9899	-0,10% [-10,70%; 10,60%] p=0,9899	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9045
>85 kg	48/97 (49,5%)	9,56 [4,30; NA]	43/91 (47,3%)	10,61 [7,26; NA]	1,09 [0,62; 1,94] p=0,7602	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7598	2,20% [-12,10%; 16,50%] p=0,7595	1,14 [0,76; 1,72] p=0,5303
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9422								
<60 ml/min	12/32 (37,5%)	NA [4,04; NA]	11/30 (36,7%)	NA [5,22; NA]	1,04 [0,37; 2,91] p=0,9463	1,02 [0,53; 1,96] p=0,9459	0,80% [-23,20%; 24,90%] p=0,9459	1,20 [0,53; 2,73] p=0,6608
60 bis <90 ml/min	56/147 (38,1%)	13,24 [10,32; NA]	51/140 (36,4%)	NA [11,14; NA]	1,07 [0,67; 1,73] p=0,7708	1,05 [0,77; 1,41] p=0,7705	1,70% [-9,50%; 12,90%] p=0,7703	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6791
≥90 ml/min	76/175 (43,4%)	11,53 [8,02; NA]	80/184 (43,5%)	10,94 [10,02; NA]	1,00 [0,66; 1,51] p=0,9924	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9924	0,00% [-10,30%;]	1,02 [0,74; 1,40] p=0,9048

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
							10,20% p=0,9924	
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1531								
normal	131/311 (42,1%)	13,24 [9,46; NA]	124/305 (40,7%)	12,19 [10,71; NA]	1,06 [0,77; 1,46] p=0,7120	1,04 [0,86; 1,25] p=0,7119	1,50% [-6,30%; 9,20%] p=0,7117	1,11 [0,87; 1,42] p=0,4071
beeinträchtigt	13/44 (29,5%)	NA [10,22; NA]	18/48 (37,5%)	NA [4,63; NA]	0,70 [0,29; 1,67] p=0,4226	0,79 [0,44; 1,41] p=0,4240	-8,00% [-27,20%; 11,30%] p=0,4172	0,62 [0,30; 1,27] p=0,1958
Allgemeiner Gesundheitszustand - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9445								
Europa	128/321 (39,9%)	13,24 [10,32; NA]	124/316 (39,2%)	12,32 [11,14; NA]	1,03 [0,75; 1,41] p=0,8700	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8699	0,60% [-7,00%; 8,20%] p=0,8698	1,05 [0,82; 1,35] p=0,6907
Australien	16/34 (47,1%)	11,53 [2,00; NA]	18/38 (47,4%)	10,61 [3,75; NA]	0,99 [0,39; 2,50] p=0,9792	0,99 [0,61; 1,62] p=0,9790	-0,30% [-23,40%; 22,80%] p=0,9790	1,02 [0,52; 2,01] p=0,9486
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	165/355 (46,5%)	9,96 [7,56; NA]	165/354 (46,6%)	10,71 [7,49; 13,31]	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9688	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9688	-0,10% [-7,40%; 7,10%] p=0,9688	1,02 [0,82; 1,27] p=0,8356
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7478								
männlich	101/211 (47,9%)	9,96 [4,30; NA]	96/205 (46,8%)	10,71 [6,67; 12,75]	1,04 [0,71; 1,53] p=0,8323	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8321	1,00% [-8,60%; 10,60%] p=0,8321	1,05 [0,79; 1,38] p=0,7521

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
weiblich	64/144 (44,4%)	9,92 [7,20; NA]	69/149 (46,3%)	12,19 [5,19; NA]	0,93 [0,58; 1,47] p=0,7491	0,96 [0,75; 1,23] p=0,7488	-1,90% [-13,30%; 9,50%] p=0,7486	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9135
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4364								
<65 Jahre	124/261 (47,5%)	9,79 [7,20; NA]	122/267 (45,7%)	10,88 [7,98; NA]	1,08 [0,76; 1,51] p=0,6760	1,04 [0,87; 1,25] p=0,6757	1,80% [-6,70%; 10,30%] p=0,6756	1,07 [0,84; 1,38] p=0,5715
≥65 Jahre	41/94 (43,6%)	10,28 [4,04; NA]	43/87 (49,4%)	7,49 [4,01; 13,31]	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4350	0,88 [0,65; 1,21] p=0,4338	-5,80% [-20,30%; 8,70%] p=0,4331	0,88 [0,58; 1,36] p=0,5721
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7028								
<50 Jahre	23/54 (42,6%)	NA [7,00; NA]	24/54 (44,4%)	12,26 [8,90; 12,75]	0,93 [0,43; 1,99] p=0,8468	0,96 [0,62; 1,47] p=0,8461	-1,90% [-20,50%; 16,80%] p=0,8461	1,05 [0,59; 1,88] p=0,8606
50 bis <65 Jahre	101/207 (48,8%)	9,17 [5,75; NA]	98/213 (46,0%)	10,88 [6,70; NA]	1,12 [0,76; 1,64] p=0,5684	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5680	2,80% [-6,80%; 12,30%] p=0,5678	1,10 [0,83; 1,46] p=0,4945
≥65 Jahre	41/94 (43,6%)	10,28 [4,04; NA]	43/87 (49,4%)	7,49 [4,01; 13,31]	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4350	0,88 [0,65; 1,21] p=0,4338	-5,80% [-20,30%; 8,70%] p=0,4331	0,88 [0,58; 1,36] p=0,5721
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0253								
weiß	151/330 (45,8%)	10,02 [7,66; NA]	154/323 (47,7%)	10,19 [7,16; NA]	0,93 [0,68; 1,26] p=0,6231	0,96 [0,81; 1,13] p=0,6229	-1,90% [-9,60%; 5,70%] p=0,6228	0,96 [0,76; 1,20] p=0,6937

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	14/25 (56,0%)	2,19 [1,94; NA]	11/31 (35,5%)	12,75 [4,60; 12,75]	2,31 [0,79; 6,81] p=0,1281	1,58 [0,88; 2,84] p=0,1284	20,50% [-5,20%; 46,30%] p=0,1182	2,49 [1,10; 5,66] p=0,0291
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8682								
Stadium I	94/186 (50,5%)	8,90 [4,70; 10,28]	90/178 (50,6%)	9,10 [6,50; 13,31]	1,00 [0,66; 1,51] p=0,9963	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9963	0,00% [-10,30%; 10,30%] p=0,9963	1,07 [0,80; 1,43] p=0,6354
Stadium II	49/114 (43,0%)	NA [5,03; NA]	53/125 (42,4%)	12,19 [5,19; NA]	1,02 [0,61; 1,71] p=0,9277	1,01 [0,76; 1,36] p=0,9275	0,60% [-12,00%; 13,10%] p=0,9276	1,03 [0,69; 1,52] p=0,8944
Stadium III	22/55 (40,0%)	NA [7,16; NA]	21/50 (42,0%)	10,88 [4,04; NA]	0,92 [0,42; 2,01] p=0,8359	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8350	-2,00% [-20,80%; 16,80%] p=0,8351	0,90 [0,49; 1,63] p=0,7219
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8372								
IgG	98/204 (48,0%)	9,56 [7,00; NA]	97/185 (52,4%)	7,20 [4,27; 13,31]	0,84 [0,56; 1,25] p=0,3874	0,92 [0,75; 1,12] p=0,3864	-4,40% [-14,30%; 5,50%] p=0,3863	0,96 [0,72; 1,27] p=0,7539
Nicht-IgG	35/78 (44,9%)	9,96 [4,21; NA]	43/96 (44,8%)	10,88 [4,04; 12,26]	1,00 [0,55; 1,83] p=0,9916	1,00 [0,72; 1,40] p=0,9916	0,10% [-14,80%; 14,90%] p=0,9916	0,90 [0,58; 1,41] p=0,6518
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3467								
Hochrisiko	33/76 (43,4%)	NA [4,07; NA]	40/78 (51,3%)	9,27 [3,75; 12,26]	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3303	0,85 [0,60; 1,18] p=0,3312	-7,90% [-23,60%; 7,90%] p=0,3271	0,78 [0,49; 1,23] p=0,2845

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
Standardrisiko	123/264 (46,6%)	9,92 [7,56; NA]	120/266 (45,1%)	10,88 [7,52; 13,31]	1,06 [0,75; 1,49] p=0,7330	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7328	1,50% [-7,00%; 10,00%] p=0,7327	1,09 [0,85; 1,40] p=0,4967
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	4,37 [1,97; NA]	5/10 (50,0%)	NA [2,00; NA]	1,50 [0,30; 7,53] p=0,6287	1,20 [0,57; 2,53] p=0,6314	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,57 [0,53; 4,71] p=0,4181
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8651								
ECOG-PS 0	120/221 (54,3%)	7,16 [4,17; 9,79]	121/230 (52,6%)	7,49 [4,37; 10,19]	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7194	1,03 [0,87; 1,23] p=0,7190	1,70% [-7,50%; 10,90%] p=0,7190	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7320
ECOG-PS ≥1	45/134 (33,6%)	NA [10,22; NA]	44/124 (35,5%)	12,19 [10,88; 12,75]	0,92 [0,55; 1,54] p=0,7486	0,95 [0,68; 1,32] p=0,7481	-1,90% [-13,50%; 9,70%] p=0,7482	1,04 [0,69; 1,59] p=0,8358
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5354								
≤65 kg	34/82 (41,5%)	NA [7,00; NA]	51/114 (44,7%)	10,88 [7,98; NA]	0,88 [0,49; 1,55] p=0,6491	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6501	-3,30% [-17,30%; 10,80%] p=0,6476	1,01 [0,66; 1,56] p=0,9561
>65 bis 85 kg	77/175 (44,0%)	10,28 [7,62; NA]	69/149 (46,3%)	12,26 [5,58; NA]	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6777	0,95 [0,75; 1,21] p=0,6768	-2,30% [-13,20%; 8,60%] p=0,6772	0,92 [0,66; 1,27] p=0,6084
>85 kg	54/97 (55,7%)	4,30 [2,14; NA]	45/91 (49,5%)	10,19 [3,88; NA]	1,28 [0,72; 2,28] p=0,3946	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3955	6,20% [-8,00%; 20,50%] p=0,3925	1,23 [0,83; 1,82] p=0,3100
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9840								

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
<60 ml/min	15/32 (46,9%)	7,62 [3,98; NA]	14/30 (46,7%)	NA [3,71; NA]	1,01 [0,37; 2,74] p=0,9870	1,00 [0,59; 1,71] p=0,9869	0,20% [-24,60%; 25,10%] p=0,9869	1,06 [0,51; 2,21] p=0,8667
60 bis <90 ml/min	72/147 (49,0%)	7,20 [4,17; NA]	69/140 (49,3%)	9,46 [4,37; 13,31]	0,99 [0,62; 1,57] p=0,9587	0,99 [0,79; 1,26] p=0,9586	-0,30% [-11,90%; 11,30%] p=0,9586	1,05 [0,75; 1,46] p=0,7895
≥90 ml/min	78/175 (44,6%)	10,22 [8,90; NA]	82/184 (44,6%)	12,26 [7,49; NA]	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9991	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9991	0,00% [-10,30%; 10,30%] p=0,9991	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9412
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6621								
normal	144/311 (46,3%)	9,96 [7,20; NA]	142/305 (46,6%)	10,71 [7,98; 12,75]	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9494	0,99 [0,84; 1,18] p=0,9494	-0,30% [-8,10%; 7,60%] p=0,9494	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7542
beeinträchtigt	21/44 (47,7%)	8,90 [3,65; NA]	23/48 (47,9%)	4,63 [2,46; NA]	0,99 [0,44; 2,25] p=0,9856	1,00 [0,65; 1,53] p=0,9855	-0,20% [-20,60%; 20,20%] p=0,9855	0,90 [0,50; 1,62] p=0,7200
Rollenfunktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9018								
Europa	147/321 (45,8%)	9,96 [7,62; NA]	146/316 (46,2%)	10,71 [7,52; NA]	0,98 [0,72; 1,34] p=0,9178	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9177	-0,40% [-8,10%; 7,30%] p=0,9177	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8579
Australien	18/34 (52,9%)	7,00 [1,97; NA]	19/38 (50,0%)	4,60 [2,66; 12,75]	1,13 [0,45; 2,84] p=0,8045	1,06 [0,68; 1,66] p=0,8029	2,90% [-20,20%; 26,10%] p=0,8030	1,08 [0,56; 2,08] p=0,8109
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								

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
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	131/355 (36,9%)	12,29 [10,88; NA]	108/354 (30,5%)	12,95 [12,75; 17,05]	1,33 [0,97; 1,82] p=0,0722	1,21 [0,98; 1,49] p=0,0729	6,40% [-0,60%; 13,30%] p=0,0712	1,23 [0,95; 1,59] p=0,1201
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7988								
männlich	71/211 (33,6%)	14,13 [10,88; NA]	54/205 (26,3%)	12,75 [12,75; NA]	1,42 [0,93; 2,16] p=0,1045	1,28 [0,95; 1,72] p=0,1063	7,30% [-1,50%; 16,10%] p=0,1026	1,29 [0,91; 1,84] p=0,1567
weiblich	60/144 (41,7%)	11,73 [9,92; NA]	54/149 (36,2%)	12,95 [11,24; 17,05]	1,26 [0,79; 2,01] p=0,3418	1,15 [0,86; 1,53] p=0,3418	5,40% [-5,70%; 16,60%] p=0,3404	1,22 [0,84; 1,76] p=0,2943
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9098								
<65 Jahre	98/261 (37,5%)	14,13 [10,55; NA]	82/267 (30,7%)	12,95 [12,75; 17,05]	1,36 [0,94; 1,95] p=0,0979	1,22 [0,96; 1,55] p=0,0988	6,80% [-1,20%; 14,90%] p=0,0969	1,25 [0,93; 1,67] p=0,1441
≥65 Jahre	33/94 (35,1%)	12,29 [10,19; NA]	26/87 (29,9%)	NA [10,61; NA]	1,27 [0,68; 2,37] p=0,4553	1,18 [0,77; 1,79] p=0,4559	5,20% [-8,40%; 18,80%] p=0,4526	1,21 [0,72; 2,03] p=0,4679
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5770								
<50 Jahre	24/54 (44,4%)	10,55 [9,92; NA]	15/54 (27,8%)	12,75 [12,75; NA]	2,08 [0,93; 4,64] p=0,0727	1,60 [0,95; 2,70] p=0,0784	16,70% [-1,20%; 34,50%] p=0,0671	1,68 [0,88; 3,21] p=0,1142
50 bis <65 Jahre	74/207 (35,7%)	14,13 [11,73; NA]	67/213 (31,5%)	12,95 [12,95; 17,05]	1,21 [0,81; 1,82] p=0,3522	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3522	4,30% [-4,70%;	1,15 [0,83; 1,60] p=0,4088

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
							13,30% p=0,3513	
≥65 Jahre	33/94 (35,1%)	12,29 [10,19; NA]	26/87 (29,9%)	NA [10,61; NA]	1,27 [0,68; 2,37] p=0,4553	1,18 [0,77; 1,79] p=0,4559	5,20% [-8,40%; 18,80%] p=0,4526	1,21 [0,72; 2,03] p=0,4679
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5367								
weiß	122/330 (37,0%)	12,29 [10,88; NA]	96/323 (29,7%)	12,95 [12,95; 17,05]	1,39 [1,00; 1,92] p=0,0497	1,24 [1,00; 1,55] p=0,0508	7,20% [0,00%; 14,50%] p=0,0488	1,27 [0,97; 1,66] p=0,0788
andere	9/25 (36,0%)	NA [3,84; NA]	12/31 (38,7%)	11,24 [10,02; 12,75]	0,89 [0,30; 2,65] p=0,8365	0,93 [0,47; 1,84] p=0,8355	-2,70% [-28,20%; 22,70%] p=0,8347	1,00 [0,41; 2,44] p=0,9944
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5995								
Stadium I	75/186 (40,3%)	11,93 [10,22; NA]	63/178 (35,4%)	12,75 [11,24; 12,75]	1,23 [0,81; 1,89] p=0,3332	1,14 [0,87; 1,48] p=0,3339	4,90% [-5,00%; 14,90%] p=0,3317	1,10 [0,79; 1,54] p=0,5768
Stadium II	38/114 (33,3%)	NA [11,73; NA]	31/125 (24,8%)	12,95 [12,95; NA]	1,52 [0,86; 2,66] p=0,1468	1,34 [0,90; 2,01] p=0,1481	8,50% [-3,00%; 20,00%] p=0,1458	1,45 [0,90; 2,33] p=0,1270
Stadium III	18/55 (32,7%)	NA [10,19; NA]	13/50 (26,0%)	17,05 [NA; NA]	1,39 [0,59; 3,23] p=0,4526	1,26 [0,69; 2,30] p=0,4536	6,70% [-10,60%; 24,10%] p=0,4477	1,43 [0,69; 2,96] p=0,3406
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6642								
IgG	77/204 (37,7%)	NA [10,22; NA]	63/185 (34,1%)	12,95 [11,24; 17,05]	1,17 [0,78; 1,78] p=0,4494	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4499	3,70% [-5,80%;]	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2504

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
							13,20% p=0,4479	
Nicht-IgG	24/78 (30,8%)	12,29 [11,93; 14,13]	25/96 (26,0%)	NA [10,61; NA]	1,26 [0,65; 2,45] p=0,4918	1,18 [0,74; 1,90] p=0,4901	4,70% [-8,80%; 18,20%] p=0,4922	0,99 [0,56; 1,75] p=0,9675
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zyto-genetisches Risiko, Interaktion: p=0,5262								
Hochrisiko	24/76 (31,6%)	12,29 [12,29; NA]	25/78 (32,1%)	17,05 [11,24; 17,05]	0,98 [0,50; 1,93] p=0,9500	0,98 [0,62; 1,56] p=0,9498	-0,50% [-15,20%; 14,20%] p=0,9498	0,94 [0,53; 1,66] p=0,8334
Standardrisiko	100/264 (37,9%)	11,93 [10,55; NA]	79/266 (29,7%)	12,95 [12,75; NA]	1,44 [1,00; 2,07] p=0,0467	1,27 [1,00; 1,62] p=0,0478	8,20% [0,20%; 16,20%] p=0,0457	1,33 [0,99; 1,79] p=0,0559
Unbestimmt	7/15 (46,7%)	9,46 [3,84; NA]	4/10 (40,0%)	NA [3,84; NA]	1,31 [0,26; 6,64] p=0,7472	1,17 [0,46; 2,96] p=0,7458	6,70% [-32,80%; 46,20%] p=0,7407	1,37 [0,40; 4,69] p=0,6142
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8263								
ECOG-PS 0	82/221 (37,1%)	12,29 [11,93; NA]	71/230 (30,9%)	12,95 [11,24; NA]	1,32 [0,89; 1,95] p=0,1626	1,20 [0,93; 1,56] p=0,1632	6,20% [-2,50%; 15,00%] p=0,1616	1,22 [0,89; 1,67] p=0,2281
ECOG-PS ≥1	49/134 (36,6%)	11,73 [10,22; NA]	37/124 (29,8%)	12,75 [12,75; 17,05]	1,35 [0,81; 2,28] p=0,2529	1,23 [0,86; 1,74] p=0,2550	6,70% [-4,70%; 18,20%] p=0,2499	1,28 [0,83; 1,96] p=0,2608
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1725								
≤65 kg	27/82 (32,9%)	NA [10,55; NA]	42/114 (36,8%)	12,95 [10,61; 17,05]	0,84 [0,46; 1,53] p=0,5723	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5737	-3,90% [-17,40%; 10,00%] p=0,2499	0,89 [0,55; 1,45] p=0,6495

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
							9,60%] p=0,5693	
>65 bis 85 kg	69/175 (39,4%)	11,93 [10,22; 14,13]	46/149 (30,9%)	12,75 [12,75; NA]	1,46 [0,92; 2,31] p=0,1092	1,28 [0,94; 1,73] p=0,1129	8,60% [-1,80%; 18,90%] p=0,1057	1,30 [0,89; 1,89] p=0,1699
>85 kg	35/97 (36,1%)	NA [10,55; NA]	20/91 (22,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,05; 3,83] p=0,0341	1,64 [1,03; 2,62] p=0,0383	14,10% [1,30%; 26,90%] p=0,0307	1,76 [1,01; 3,04] p=0,0445
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7380								
<60 ml/min	9/32 (28,1%)	NA [9,69; NA]	6/30 (20,0%)	NA [10,61; NA]	1,56 [0,48; 5,10] p=0,4590	1,41 [0,57; 3,48] p=0,4603	8,10% [-13,00%; 29,30%] p=0,4516	1,61 [0,57; 4,54] p=0,3638
60 bis <90 ml/min	55/147 (37,4%)	12,29 [10,28; NA]	48/140 (34,3%)	12,95 [11,24; 17,05]	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5813	1,09 [0,80; 1,49] p=0,5812	3,10% [-8,00%; 14,20%] p=0,5803	1,12 [0,76; 1,65] p=0,5757
≥90 ml/min	67/175 (38,3%)	11,93 [10,22; NA]	54/184 (29,3%)	12,75 [12,75; NA]	1,49 [0,96; 2,32] p=0,0737	1,30 [0,97; 1,75] p=0,0750	8,90% [-0,80%; 18,70%] p=0,0725	1,32 [0,92; 1,89] p=0,1262
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3675								
normal	117/311 (37,6%)	12,29 [10,55; NA]	92/305 (30,2%)	NA [12,75; NA]	1,40 [1,00; 1,95] p=0,0509	1,25 [1,00; 1,56] p=0,0520	7,50% [0,00%; 14,90%] p=0,0498	1,29 [0,98; 1,70] p=0,0684
beeinträchtigt	14/44 (31,8%)	NA [10,22; NA]	16/48 (33,3%)	12,95 [9,79; 17,05]	0,93 [0,39; 2,23] p=0,8776	0,95 [0,53; 1,72] p=0,8770	-1,50% [-20,70%; 17,60%] p=0,8768	0,91 [0,44; 1,88] p=0,8043

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
Emotionale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5258								
Europa	115/321 (35,8%)	14,13 [11,73; NA]	96/316 (30,4%)	12,95 [12,95; 17,05]	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1446	1,18 [0,94; 1,47] p=0,1455	5,40% [-1,80%; 12,70%] p=0,1435	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1685
Australien	16/34 (47,1%)	10,22 [4,14; NA]	12/38 (31,6%)	12,75 [10,61; 12,75]	1,93 [0,74; 5,03] p=0,1816	1,49 [0,83; 2,68] p=0,1839	15,50% [-6,90%; 37,80%] p=0,1748	1,64 [0,77; 3,47] p=0,1974
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	144/355 (40,6%)	12,55 [10,22; NA]	126/354 (35,6%)	NA [12,19; NA]	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1709	1,14 [0,94; 1,37] p=0,1705	5,00% [-2,10%; 12,00%] p=0,1691	1,18 [0,93; 1,50] p=0,1775
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8857								
männlich	83/211 (39,3%)	11,56 [10,38; NA]	72/205 (35,1%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,80; 1,78] p=0,3747	1,12 [0,87; 1,44] p=0,3750	4,20% [-5,10%; 13,50%] p=0,3735	1,15 [0,84; 1,57] p=0,3943
weiblich	61/144 (42,4%)	12,55 [8,31; NA]	54/149 (36,2%)	12,19 [10,97; NA]	1,29 [0,81; 2,07] p=0,2844	1,17 [0,88; 1,55] p=0,2845	6,10% [-5,00%; 17,30%] p=0,2828	1,19 [0,83; 1,72] p=0,3450
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1386								
<65 Jahre	103/261 (39,5%)	12,55 [10,38; NA]	85/267 (31,8%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,98; 2,00] p=0,0675	1,24 [0,98; 1,56] p=0,0684	7,60% [-0,50%; 15,80%] p=0,0665	1,31 [0,98; 1,74] p=0,0685

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 Jahre	41/94 (43,6%)	12,95 [4,11; NA]	41/87 (47,1%)	9,49 [3,94; NA]	0,87 [0,48; 1,56] p=0,6365	0,93 [0,67; 1,27] p=0,6355	-3,50% [-18,00%; 11,00%] p=0,6355	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5308
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3142								
<50 Jahre	18/54 (33,3%)	12,55 [10,22; NA]	16/54 (29,6%)	NA [10,61; NA]	1,19 [0,53; 2,68] p=0,6800	1,13 [0,64; 1,97] p=0,6790	3,70% [-13,80%; 21,20%] p=0,6784	1,17 [0,60; 2,30] p=0,6445
50 bis <65 Jahre	85/207 (41,1%)	11,56 [9,92; NA]	69/213 (32,4%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,98; 2,17] p=0,0656	1,27 [0,98; 1,63] p=0,0668	8,70% [-0,50%; 17,90%] p=0,0644	1,34 [0,97; 1,84] p=0,0722
≥65 Jahre	41/94 (43,6%)	12,95 [4,11; NA]	41/87 (47,1%)	9,49 [3,94; NA]	0,87 [0,48; 1,56] p=0,6365	0,93 [0,67; 1,27] p=0,6355	-3,50% [-18,00%; 11,00%] p=0,6355	0,87 [0,56; 1,34] p=0,5308
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0129								
weiß	130/330 (39,4%)	12,55 [10,68; NA]	119/323 (36,8%)	NA [11,14; NA]	1,11 [0,81; 1,53] p=0,5024	1,07 [0,88; 1,30] p=0,5024	2,60% [-4,90%; 10,00%] p=0,5019	1,07 [0,83; 1,37] p=0,5957
andere	14/25 (56,0%)	6,18 [1,97; NA]	7/31 (22,6%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,38; 13,84] p=0,0109	2,48 [1,19; 5,19] p=0,0159	33,40% [9,00%; 57,80%] p=0,0073	3,39 [1,36; 8,45] p=0,0088
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9317								
Stadium I	84/186 (45,2%)	10,38 [8,67; 12,55]	73/178 (41,0%)	NA [8,90; NA]	1,19 [0,78; 1,79] p=0,4248	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4251	4,20% [-6,00%; 14,30%] p=0,4237	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3753

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	44/114 (38,6%)	12,95 [8,31; NA]	41/125 (32,8%)	NA [12,19; NA]	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3508	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3502	5,80% [-6,40%; 17,90%] p=0,3497	1,20 [0,78; 1,85] p=0,3966
Stadium III	16/55 (29,1%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [11,14; NA]	1,46 [0,60; 3,53] p=0,4086	1,32 [0,68; 2,57] p=0,4105	7,10% [-9,50%; 23,70%] p=0,4028	1,31 [0,61; 2,83] p=0,4857
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7687								
IgG	89/204 (43,6%)	11,56 [9,17; NA]	78/185 (42,2%)	NA [8,54; NA]	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7709	1,03 [0,82; 1,30] p=0,7708	1,50% [-8,40%; 11,30%] p=0,7705	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8670
Nicht-IgG	29/78 (37,2%)	NA [9,96; NA]	31/96 (32,3%)	12,19 [11,14; NA]	1,24 [0,66; 2,32] p=0,5012	1,15 [0,77; 1,73] p=0,4992	4,90% [-9,30%; 19,10%] p=0,5008	1,11 [0,67; 1,84] p=0,6826
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2225								
Hochrisiko	27/76 (35,5%)	NA [11,56; NA]	27/78 (34,6%)	12,19 [11,14; NA]	1,04 [0,54; 2,02] p=0,9060	1,03 [0,67; 1,58] p=0,9057	0,90% [-14,20%; 16,00%] p=0,9057	0,93 [0,54; 1,58] p=0,7776
Standardrisiko	109/264 (41,3%)	12,55 [9,96; NA]	97/266 (36,5%)	NA [10,97; NA]	1,23 [0,86; 1,74] p=0,2553	1,13 [0,91; 1,40] p=0,2557	4,80% [-3,50%; 13,10%] p=0,2543	1,20 [0,91; 1,57] p=0,2031
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	4,78 [1,97; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	4,57 [0,72; 29,13] p=0,1025	2,67 [0,71; 10,05] p=0,1474	33,30% [-2,10%; 68,70%] p=0,0648	3,46 [0,73; 16,34] p=0,1171
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9363								

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 0	102/221 (46,2%)	10,71 [8,67; NA]	89/230 (38,7%)	NA [10,97; NA]	1,36 [0,93; 1,98] p=0,1095	1,19 [0,96; 1,48] p=0,1101	7,50% [-1,60%; 16,60%] p=0,1082	1,18 [0,89; 1,57] p=0,2545
ECOG-PS ≥1	42/134 (31,3%)	NA [10,68; NA]	37/124 (29,8%)	NA [12,19; NA]	1,07 [0,63; 1,82] p=0,7937	1,05 [0,73; 1,52] p=0,7935	1,50% [-9,70%; 12,80%] p=0,7932	1,16 [0,75; 1,81] p=0,5037
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9422								
≤65 kg	29/82 (35,4%)	12,55 [9,92; NA]	38/114 (33,3%)	NA [10,97; NA]	1,09 [0,60; 1,99] p=0,7679	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7668	2,00% [-11,50%; 15,50%] p=0,7677	1,10 [0,68; 1,78] p=0,7038
>65 bis 85 kg	67/175 (38,3%)	NA [9,92; NA]	50/149 (33,6%)	NA [11,14; NA]	1,23 [0,78; 1,94] p=0,3779	1,14 [0,85; 1,53] p=0,3795	4,70% [-5,70%; 15,20%] p=0,3754	1,15 [0,80; 1,66] p=0,4522
>85 kg	48/97 (49,5%)	10,38 [4,99; NA]	38/91 (41,8%)	NA [8,54; NA]	1,37 [0,77; 2,43] p=0,2892	1,19 [0,86; 1,62] p=0,2910	7,70% [-6,50%; 21,90%] p=0,2862	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3903
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8917								
<60 ml/min	13/32 (40,6%)	NA [4,07; NA]	11/30 (36,7%)	NA [4,30; NA]	1,18 [0,42; 3,29] p=0,7511	1,11 [0,59; 2,08] p=0,7497	4,00% [-20,30%; 28,20%] p=0,7488	1,10 [0,49; 2,45] p=0,8219
60 bis <90 ml/min	57/147 (38,8%)	12,55 [9,33; NA]	50/140 (35,7%)	NA [11,14; NA]	1,14 [0,71; 1,84] p=0,5925	1,09 [0,80; 1,47] p=0,5924	3,10% [-8,10%; 14,20%] p=0,5916	1,10 [0,75; 1,61] p=0,6235
≥90 ml/min	74/175 (42,3%)	10,71 [9,92; NA]	65/184 (35,3%)	NA [10,97; NA]	1,34 [0,88; 2,05] p=0,1766	1,20 [0,92; 1,55] p=0,1771	7,00% [-3,10%;	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1909

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
							17,00%] p=0,1753	
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3813								
normal	125/311 (40,2%)	12,55 [10,38; NA]	105/305 (34,4%)	NA [12,19; NA]	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1394	1,17 [0,95; 1,43] p=0,1403	5,80% [-1,90%; 13,40%] p=0,1382	1,22 [0,94; 1,58] p=0,1344
beeinträchtigt	19/44 (43,2%)	10,22 [4,11; NA]	21/48 (43,8%)	NA [3,81; NA]	0,98 [0,43; 2,23] p=0,9564	0,99 [0,62; 1,57] p=0,9562	-0,60% [-20,80%; 19,70%] p=0,9562	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7026
Physische Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8033								
Europa	127/321 (39,6%)	12,55 [10,38; NA]	108/316 (34,2%)	NA [12,19; NA]	1,26 [0,91; 1,74] p=0,1592	1,16 [0,94; 1,42] p=0,1601	5,40% [-2,10%; 12,90%] p=0,1581	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1832
Australien	17/34 (50,0%)	9,69 [4,01; NA]	18/38 (47,4%)	9,13 [4,24; NA]	1,11 [0,44; 2,81] p=0,8247	1,06 [0,66; 1,70] p=0,8233	2,60% [-20,50%; 25,80%] p=0,8235	1,05 [0,54; 2,04] p=0,8852
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	166/355 (46,8%)	10,41 [9,49; 12,45]	164/354 (46,3%)	10,97 [9,13; 11,60]	1,02 [0,76; 1,37] p=0,9017	1,01 [0,86; 1,18] p=0,9014	0,50% [-6,80%; 7,80%] p=0,9014	0,95 [0,77; 1,19] p=0,6653
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8889								
männlich	95/211 (45,0%)	10,68 [9,49; 14,13]	92/205 (44,9%)	10,97 [9,17; 11,73]	1,01 [0,68; 1,48] p=0,9762	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9762	0,10% [-9,40%; 9,70%] p=0,9762	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9142

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
weiblich	71/144 (49,3%)	10,02 [8,18; 12,68]	72/149 (48,3%)	9,43 [5,49; NA]	1,04 [0,66; 1,65] p=0,8665	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8663	1,00% [-10,50%; 12,40%] p=0,8663	0,95 [0,69; 1,32] p=0,7807
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5614								
<65 Jahre	121/261 (46,4%)	10,68 [9,69; 12,45]	125/267 (46,8%)	10,97 [8,84; NA]	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9164	0,99 [0,82; 1,19] p=0,9163	-0,50% [-9,00%; 8,10%] p=0,9163	0,93 [0,73; 1,20] p=0,5831
≥65 Jahre	45/94 (47,9%)	9,46 [4,43; 15,01]	39/87 (44,8%)	10,71 [7,42; NA]	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6824	1,07 [0,78; 1,46] p=0,6820	3,00% [-11,50%; 17,60%] p=0,6813	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7382
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7704								
<50 Jahre	22/54 (40,7%)	10,81 [8,77; NA]	25/54 (46,3%)	10,97 [7,88; NA]	0,80 [0,37; 1,71] p=0,5622	0,88 [0,57; 1,35] p=0,5613	-5,60% [-24,20%; 13,10%] p=0,5598	0,85 [0,48; 1,51] p=0,5760
50 bis <65 Jahre	99/207 (47,8%)	10,41 [8,90; 12,45]	100/213 (46,9%)	11,14 [7,33; NA]	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8572	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8571	0,90% [-8,70%; 10,40%] p=0,8571	0,96 [0,73; 1,27] p=0,7706
≥65 Jahre	45/94 (47,9%)	9,46 [4,43; 15,01]	39/87 (44,8%)	10,71 [7,42; NA]	1,13 [0,63; 2,03] p=0,6824	1,07 [0,78; 1,46] p=0,6820	3,00% [-11,50%; 17,60%] p=0,6813	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7382
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6977								
weiß	153/330 (46,4%)	10,68 [9,69; 12,45]	147/323 (45,5%)	11,14 [9,27; 11,73]	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8271	1,02 [0,86; 1,20] p=0,8270	0,90% [-6,80%; 8,50%] p=0,8269	0,98 [0,79; 1,24] p=0,8985

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	13/25 (52,0%)	8,90 [3,81; NA]	17/31 (54,8%)	6,96 [2,20; NA]	0,89 [0,31; 2,57] p=0,8338	0,95 [0,58; 1,55] p=0,8329	-2,80% [-29,10%; 23,40%] p=0,8323	0,88 [0,43; 1,82] p=0,7342
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5272								
Stadium I	99/186 (53,2%)	8,90 [7,20; 10,81]	89/178 (50,0%)	9,49 [7,42; 11,73]	1,14 [0,75; 1,72] p=0,5387	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5387	3,20% [-7,00%; 13,50%] p=0,5379	1,04 [0,78; 1,38] p=0,7937
Stadium II	47/114 (41,2%)	12,45 [9,49; 15,21]	58/125 (46,4%)	10,35 [6,47; NA]	0,81 [0,48; 1,35] p=0,4220	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4229	-5,20% [-17,70%; 7,40%] p=0,4201	0,79 [0,54; 1,17] p=0,2455
Stadium III	20/55 (36,4%)	12,68 [10,41; 12,68]	17/50 (34,0%)	11,14 [10,97; NA]	1,11 [0,50; 2,48] p=0,8010	1,07 [0,64; 1,80] p=0,8004	2,40% [-15,90%; 20,60%] p=0,7999	1,10 [0,58; 2,12] p=0,7627
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9142								
IgG	95/204 (46,6%)	10,41 [8,77; 15,01]	90/185 (48,6%)	10,35 [7,16; 11,60]	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6820	0,96 [0,78; 1,18] p=0,6814	-2,10% [-12,00%; 7,90%] p=0,6816	0,93 [0,70; 1,25] p=0,6445
Nicht-IgG	38/78 (48,7%)	10,81 [8,90; 14,13]	43/96 (44,8%)	10,19 [7,59; NA]	1,17 [0,64; 2,13] p=0,6066	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6046	3,90% [-11,00%; 18,80%] p=0,6055	0,93 [0,60; 1,45] p=0,7551
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1267								
Hochrisiko	31/76 (40,8%)	12,68 [8,18; 15,21]	39/78 (50,0%)	9,33 [3,88; NA]	0,69 [0,36; 1,30] p=0,2527	0,82 [0,57; 1,16] p=0,2545	-9,20% [-24,90%; 6,40%] p=0,2490	0,66 [0,41; 1,05] p=0,0813

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
Standardrisiko	129/264 (48,9%)	10,09 [8,84; 11,47]	119/266 (44,7%)	11,24 [9,13; 11,73]	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3415	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3416	4,10% [-4,40%; 12,60%] p=0,3407	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4357
Unbestimmt	6/15 (40,0%)	NA [2,17; NA]	6/10 (60,0%)	6,44 [1,91; NA]	0,44 [0,09; 2,28] p=0,3367	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3206	-20,00% [-59,20%; 19,20%] p=0,3173	0,66 [0,21; 2,03] p=0,4644
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3898								
ECOG-PS 0	101/221 (45,7%)	10,81 [9,72; 12,68]	107/230 (46,5%)	10,97 [8,84; 11,60]	0,97 [0,67; 1,40] p=0,8615	0,98 [0,81; 1,20] p=0,8613	-0,80% [-10,00%; 8,40%] p=0,8613	0,90 [0,69; 1,19] p=0,4621
ECOG-PS ≥1	65/134 (48,5%)	10,32 [5,98; 14,13]	57/124 (46,0%)	10,71 [6,96; NA]	1,11 [0,68; 1,81] p=0,6837	1,05 [0,81; 1,37] p=0,6835	2,50% [-9,60%; 14,70%] p=0,6830	1,08 [0,76; 1,54] p=0,6782
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0661								
≤65 kg	37/82 (45,1%)	10,41 [8,74; 15,21]	54/114 (47,4%)	10,35 [7,56; NA]	0,91 [0,52; 1,61] p=0,7563	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7566	-2,20% [-16,40%; 11,90%] p=0,7555	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5409
>65 bis 85 kg	72/175 (41,1%)	11,93 [9,86; 14,13]	70/149 (47,0%)	11,14 [6,96; 11,73]	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2920	0,88 [0,69; 1,12] p=0,2904	-5,80% [-16,70%; 5,00%] p=0,2910	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1563
>85 kg	57/97 (58,8%)	8,67 [4,17; 10,81]	40/91 (44,0%)	10,97 [9,10; NA]	1,82 [1,02; 3,24] p=0,0429	1,34 [1,00; 1,78] p=0,0464	14,80% [0,70%; 28,90%] p=0,0401	1,44 [0,96; 2,15] p=0,0805
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9611								

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
<60 ml/min	11/32 (34,4%)	NA [9,49; NA]	11/30 (36,7%)	11,37 [7,42; NA]	0,91 [0,32; 2,56] p=0,8517	0,94 [0,48; 1,83] p=0,8505	-2,30% [-26,10%; 21,50%] p=0,8505	1,00 [0,43; 2,31] p=0,9962
60 bis <90 ml/min	75/147 (51,0%)	9,72 [7,75; 12,68]	67/140 (47,9%)	9,43 [4,50; NA]	1,14 [0,71; 1,80] p=0,5928	1,07 [0,84; 1,35] p=0,5926	3,20% [-8,40%; 14,70%] p=0,5919	1,00 [0,72; 1,39] p=0,9894
≥90 ml/min	80/175 (45,7%)	10,81 [8,84; 15,01]	86/184 (46,7%)	10,71 [8,54; NA]	0,96 [0,63; 1,45] p=0,8459	0,98 [0,78; 1,22] p=0,8457	-1,00% [-11,30%; 9,30%] p=0,8456	0,94 [0,70; 1,28] p=0,7138
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9046								
normal	146/311 (46,9%)	10,68 [9,13; 12,45]	144/305 (47,2%)	10,71 [8,84; 11,37]	0,99 [0,72; 1,36] p=0,9470	0,99 [0,84; 1,18] p=0,9469	-0,30% [-8,20%; 7,60%] p=0,9469	0,96 [0,76; 1,21] p=0,7181
beeinträchtigt	20/44 (45,5%)	10,09 [5,45; NA]	20/48 (41,7%)	11,60 [5,75; NA]	1,17 [0,51; 2,66] p=0,7158	1,09 [0,69; 1,74] p=0,7142	3,80% [-16,50%; 24,10%] p=0,7142	0,96 [0,52; 1,79] p=0,8991
Kognitive Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0172								
Europa	153/321 (47,7%)	10,41 [8,90; 12,45]	140/316 (44,3%)	11,24 [9,33; NA]	1,15 [0,84; 1,56] p=0,3953	1,08 [0,91; 1,27] p=0,3954	3,40% [-4,40%; 11,10%] p=0,3947	1,06 [0,84; 1,34] p=0,6039
Australien	13/34 (38,2%)	NA [4,17; NA]	24/38 (63,2%)	4,04 [2,53; 10,19]	0,36 [0,14; 0,94] p=0,0359	0,60 [0,37; 0,99] p=0,0453	-24,90% [-47,30%; -2,50%] p=0,0292	0,46 [0,23; 0,91] p=0,0257
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								

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: Gesamt								
Gesamt	199/355 (56,1%)	5,78 [4,17; 8,84]	188/354 (53,1%)	7,62 [4,24; 10,61]	1,13 [0,84; 1,53] p=0,4246	1,05 [0,93; 1,20] p=0,4246	2,90% [-4,30%; 10,10%] p=0,4240	1,10 [0,90; 1,35] p=0,3442
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2554								
männlich	122/211 (57,8%)	5,75 [4,01; 9,00]	104/205 (50,7%)	8,84 [4,50; 11,73]	1,33 [0,90; 1,96] p=0,1473	1,14 [0,95; 1,36] p=0,1485	7,10% [-2,50%; 16,60%] p=0,1458	1,23 [0,94; 1,59] p=0,1279
weiblich	77/144 (53,5%)	5,78 [3,98; 10,94]	84/149 (56,4%)	4,53 [3,81; 10,97]	0,89 [0,56; 1,41] p=0,6181	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6179	-2,90% [-14,30%; 8,50%] p=0,6174	0,97 [0,71; 1,33] p=0,8666
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8606								
<65 Jahre	143/261 (54,8%)	7,59 [4,17; 10,02]	136/267 (50,9%)	8,87 [4,30; 12,26]	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3757	1,08 [0,92; 1,26] p=0,3755	3,90% [-4,70%; 12,40%] p=0,3748	1,11 [0,88; 1,41] p=0,3732
≥65 Jahre	56/94 (59,6%)	4,17 [2,37; 8,31]	52/87 (59,8%)	4,45 [3,71; 9,49]	0,99 [0,55; 1,80] p=0,9787	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9786	-0,20% [-14,50%; 14,10%] p=0,9786	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6810
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9747								
<50 Jahre	27/54 (50,0%)	10,41 [4,50; NA]	25/54 (46,3%)	10,61 [4,30; NA]	1,16 [0,55; 2,47] p=0,7014	1,08 [0,73; 1,60] p=0,7004	3,70% [-15,10%; 22,50%] p=0,6999	1,07 [0,62; 1,85] p=0,7960
50 bis <65 Jahre	116/207 (56,0%)	6,04 [3,91; 9,23]	111/213 (52,1%)	7,49 [4,04; 11,73]	1,17 [0,80; 1,72] p=0,4201	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4197	3,90% [-5,60%;]	1,12 [0,86; 1,46] p=0,3821

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
							13,50%] p=0,4192	
≥65 Jahre	56/94 (59,6%)	4,17 [2,37; 8,31]	52/87 (59,8%)	4,45 [3,71; 9,49]	0,99 [0,55; 1,80] p=0,9787	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9786	-0,20% [-14,50%; 14,10%] p=0,9786	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6810
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0014								
weiß	179/330 (54,2%)	7,52 [4,27; 9,96]	177/323 (54,8%)	6,74 [4,14; 9,49]	0,98 [0,72; 1,33] p=0,8866	0,99 [0,86; 1,14] p=0,8865	-0,60% [-8,20%; 7,10%] p=0,8865	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9215
andere	20/25 (80,0%)	2,07 [1,97; 3,81]	11/31 (35,5%)	NA [2,73; NA]	7,27 [2,14; 24,77] p=0,0010	2,25 [1,35; 3,77] p=0,0019	44,50% [21,50%; 67,50%] p=0,0001	3,46 [1,63; 7,34] p=0,0012
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9419								
Stadium I	119/186 (64,0%)	4,17 [3,71; 6,57]	106/178 (59,6%)	4,86 [3,12; 8,84]	1,21 [0,79; 1,84] p=0,3854	1,07 [0,91; 1,26] p=0,3859	4,40% [-5,60%; 14,40%] p=0,3845	1,11 [0,86; 1,45] p=0,4198
Stadium II	56/114 (49,1%)	7,26 [3,75; 13,11]	59/125 (47,2%)	12,19 [4,24; 16,07]	1,08 [0,65; 1,79] p=0,7668	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7662	1,90% [-10,80%; 14,60%] p=0,7663	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4802
Stadium III	24/55 (43,6%)	11,37 [8,18; NA]	22/50 (44,0%)	NA [4,24; NA]	0,98 [0,46; 2,13] p=0,9702	0,99 [0,64; 1,53] p=0,9701	-0,40% [-19,40%; 18,60%] p=0,9701	0,98 [0,55; 1,75] p=0,9439
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5104								
IgG	117/204 (57,4%)	4,63 [3,81; 8,80]	106/185 (57,3%)	6,50 [4,07; 9,46]	1,00 [0,67; 1,50] p=0,9912	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9912	0,10% [-9,80%;	1,12 [0,86; 1,45] p=0,4149

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
							9,90%] p=0,9912	
Nicht-IgG	42/78 (53,8%)	8,21 [3,75; 12,45]	49/96 (51,0%)	4,24 [2,33; NA]	1,12 [0,61; 2,04] p=0,7134	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7119	2,80% [-12,10%; 17,70%] p=0,7124	0,94 [0,62; 1,42] p=0,7543
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9797								
Hochrisiko	46/76 (60,5%)	4,04 [2,27; 10,41]	44/78 (56,4%)	4,14 [3,38; 12,19]	1,19 [0,62; 2,25] p=0,6055	1,07 [0,82; 1,40] p=0,6045	4,10% [-11,40%; 19,70%] p=0,6039	1,10 [0,73; 1,67] p=0,6412
Standardrisiko	141/264 (53,4%)	7,62 [4,21; 10,02]	136/266 (51,1%)	8,97 [4,86; 11,73]	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5994	1,04 [0,89; 1,23] p=0,5992	2,30% [-6,20%; 10,80%] p=0,5990	1,10 [0,87; 1,39] p=0,4360
Unbestimmt	12/15 (80,0%)	2,07 [1,91; 9,27]	8/10 (80,0%)	2,94 [1,94; 8,31]	1,00 [0,14; 7,39] p=1,0000	1,00 [0,67; 1,49] p=1,0000	0,00% [-32,00%; 32,00%] p=1,0000	1,17 [0,47; 2,92] p=0,7360
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3786								
ECOG-PS 0	142/221 (64,3%)	4,17 [2,46; 5,78]	131/230 (57,0%)	4,63 [4,01; 8,84]	1,36 [0,93; 1,99] p=0,1134	1,13 [0,97; 1,31] p=0,1135	7,30% [-1,70%; 16,30%] p=0,1118	1,19 [0,94; 1,51] p=0,1582
ECOG-PS ≥1	57/134 (42,5%)	10,94 [8,18; NA]	57/124 (46,0%)	10,71 [4,50; NA]	0,87 [0,53; 1,42] p=0,5801	0,93 [0,70; 1,22] p=0,5792	-3,40% [-15,60%; 8,70%] p=0,5792	0,98 [0,68; 1,42] p=0,9306
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9524								
≤65 kg	42/82 (51,2%)	7,00 [3,98; 13,11]	57/114 (50,0%)	9,40 [4,17; 12,26]	1,05 [0,59; 1,85] p=0,8666	1,02 [0,77; 1,35] p=0,8660	1,20% [-13,00%;	1,08 [0,72; 1,61] p=0,7069

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
							15,40% p=0,8662	
>65 bis 85 kg	97/175 (55,4%)	7,52 [3,91; 9,46]	77/149 (51,7%)	6,74 [4,04; NA]	1,16 [0,75; 1,80] p=0,5005	1,07 [0,87; 1,32] p=0,5016	3,80% [-7,10%; 14,60%] p=0,4997	1,13 [0,84; 1,53] p=0,4179
>85 kg	60/97 (61,9%)	4,30 [3,75; 9,96]	54/91 (59,3%)	6,80 [3,68; 10,61]	1,11 [0,62; 2,00] p=0,7250	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7247	2,50% [-11,50%; 16,50%] p=0,7243	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7427
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7590								
<60 ml/min	18/32 (56,3%)	7,62 [1,97; 10,94]	16/30 (53,3%)	4,58 [3,88; NA]	1,13 [0,41; 3,06] p=0,8191	1,05 [0,67; 1,66] p=0,8179	2,90% [-21,90%; 27,70%] p=0,8176	1,24 [0,63; 2,43] p=0,5394
60 bis <90 ml/min	86/147 (58,5%)	4,21 [3,75; 8,35]	73/140 (52,1%)	4,86 [3,88; NA]	1,29 [0,81; 2,06] p=0,2794	1,12 [0,91; 1,38] p=0,2806	6,40% [-5,10%; 17,80%] p=0,2777	1,17 [0,86; 1,60] p=0,3211
≥90 ml/min	95/175 (54,3%)	7,26 [4,17; 10,22]	99/184 (53,8%)	8,87 [4,24; 10,97]	1,02 [0,67; 1,54] p=0,9272	1,01 [0,83; 1,22] p=0,9271	0,50% [-9,80%; 10,80%] p=0,9271	1,04 [0,78; 1,38] p=0,7934
Soziale Funktion - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2257								
normal	178/311 (57,2%)	5,06 [4,01; 8,48]	164/305 (53,8%)	8,18 [4,24; 10,61]	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3874	1,06 [0,92; 1,23] p=0,3875	3,50% [-4,40%; 11,30%] p=0,3868	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1739
beeinträchtigt	21/44 (47,7%)	10,22 [4,07; NA]	24/48 (50,0%)	4,50 [2,10; NA]	0,91 [0,40; 2,07] p=0,8285	0,95 [0,63; 1,45] p=0,8278	-2,30% [-22,70%; 18,20%] p=0,8275	0,78 [0,43; 1,40] p=0,4058

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: Region, Interaktion: p=0,1794								
Europa	176/321 (54,8%)	7,00 [4,21; 9,04]	167/316 (52,8%)	7,82 [4,30; 10,71]	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6164	1,04 [0,90; 1,20] p=0,6163	2,00% [-5,80%; 9,70%] p=0,6161	1,06 [0,86; 1,32] p=0,5650
Australien	23/34 (67,6%)	1,97 [1,91; 9,23]	21/38 (55,3%)	4,17 [3,68; NA]	1,69 [0,65; 4,43] p=0,2853	1,22 [0,85; 1,77] p=0,2823	12,40% [-9,90%; 34,70%] p=0,2764	1,54 [0,85; 2,79] p=0,1548

EORTC QLQ-MY20 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte

Tabelle-47 (Anhang 4-H): 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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	132/355 (37,2%)	NA [11,73; NA]	118/354 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2860	1,11 [0,91; 1,36] p=0,2866	3,80% [-3,20%; 10,90%] p=0,2853	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3480
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7464								
männlich	78/211 (37,0%)	12,29 [10,88; NA]	67/205 (32,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,81; 1,81] p=0,3599	1,13 [0,87; 1,47] p=0,3603	4,30% [-4,90%; 13,40%] p=0,3586	1,18 [0,85; 1,64] p=0,3185
weiblich	54/144 (37,5%)	NA [10,55; NA]	51/149 (34,2%)	NA [11,24; NA]	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5600	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5595	3,30% [-7,70%; 14,30%] p=0,5592	1,09 [0,74; 1,60] p=0,6605
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2718								
<65 Jahre	93/261 (35,6%)	NA [11,73; NA]	91/267 (34,1%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,75; 1,53] p=0,7089	1,04 [0,83; 1,32] p=0,7087	1,50% [-6,60%; 9,70%] p=0,7086	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7410
≥65 Jahre	39/94 (41,5%)	12,29 [4,17; NA]	27/87 (31,0%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,85; 2,91] p=0,1454	1,34 [0,90; 1,98] p=0,1493	10,50% [-3,50%;] p=0,1457	1,44 [0,88; 2,35] p=0,1457

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
							24,40% p=0,1409	
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5123								
<50 Jahre	22/54 (40,7%)	NA [8,80; NA]	19/54 (35,2%)	NA [10,61; NA]	1,27 [0,58; 2,76] p=0,5538	1,16 [0,71; 1,88] p=0,5529	5,60% [-12,70%; 23,80%] p=0,5513	1,17 [0,63; 2,16] p=0,6158
50 bis <65 Jahre	71/207 (34,3%)	NA [11,73; NA]	72/213 (33,8%)	NA [11,24; NA]	1,02 [0,68; 1,53] p=0,9146	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9145	0,50% [-8,60%; 9,60%] p=0,9145	1,02 [0,74; 1,42] p=0,8921
≥65 Jahre	39/94 (41,5%)	12,29 [4,17; NA]	27/87 (31,0%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,85; 2,91] p=0,1454	1,34 [0,90; 1,98] p=0,1493	10,50% [-3,50%; 24,40%] p=0,1409	1,44 [0,88; 2,35] p=0,1457
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0258								
weiß	120/330 (36,4%)	NA [11,73; NA]	112/323 (34,7%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,78; 1,48] p=0,6524	1,05 [0,85; 1,29] p=0,6523	1,70% [-5,70%; 9,00%] p=0,6520	1,05 [0,81; 1,36] p=0,7187
andere	12/25 (48,0%)	4,27 [3,38; NA]	6/31 (19,4%)	11,24 [NA; NA]	3,85 [1,17; 12,61] p=0,0237	2,48 [1,08; 5,67] p=0,0312	28,60% [4,60%; 52,70%] p=0,0194	3,16 [1,18; 8,46] p=0,0220
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6124								
Stadium I	73/186 (39,2%)	NA [10,22; NA]	60/178 (33,7%)	NA [11,24; NA]	1,27 [0,83; 1,95] p=0,2733	1,16 [0,89; 1,53] p=0,2743	5,50% [-4,30%; 15,40%] p=0,2714	1,19 [0,85; 1,68] p=0,3135
Stadium II	40/114 (35,1%)	NA [10,64; NA]	38/125 (30,4%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,72; 2,13] p=0,4411	1,15 [0,80; 1,66] p=0,4403	4,70% [-7,20%;]	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4517

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
							16,60% p=0,4403	
Stadium III	19/55 (34,5%)	NA [9,33; NA]	20/50 (40,0%)	NA [8,05; NA]	0,79 [0,36; 1,75] p=0,5653	0,86 [0,53; 1,42] p=0,5636	-5,50% [-24,00%; 13,00%] p=0,5634	0,85 [0,45; 1,59] p=0,6065
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6853								
IgG	82/204 (40,2%)	NA [10,02; NA]	67/185 (36,2%)	NA [11,24; NA]	1,18 [0,79; 1,78] p=0,4206	1,11 [0,86; 1,43] p=0,4213	4,00% [-5,70%; 13,60%] p=0,4192	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2656
Nicht-IgG	26/78 (33,3%)	NA [12,29; NA]	27/96 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,67; 2,44] p=0,4592	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4574	5,20% [-8,60%; 19,00%] p=0,4593	1,04 [0,61; 1,79] p=0,8738
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6882								
Hochrisiko	29/76 (38,2%)	12,29 [10,02; NA]	29/78 (37,2%)	NA [7,98; NA]	1,04 [0,54; 2,00] p=0,9006	1,03 [0,68; 1,54] p=0,9003	1,00% [-14,30%; 16,30%] p=0,9003	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8127
Standardrisiko	95/264 (36,0%)	NA [10,88; NA]	85/266 (32,0%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,83; 1,72] p=0,3278	1,13 [0,89; 1,43] p=0,3280	4,00% [-4,00%; 12,10%] p=0,3269	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2569
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	5,72 [3,38; NA]	4/10 (40,0%)	NA [1,94; NA]	1,71 [0,34; 8,68] p=0,5218	1,33 [0,55; 3,26] p=0,5285	13,30% [-26,20%; 52,80%] p=0,5081	1,33 [0,40; 4,44] p=0,6398
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4822								
ECOG-PS 0	79/221 (35,7%)	NA [12,29; NA]	78/230 (33,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,74; 1,60] p=0,6832	1,05 [0,82; 1,36] p=0,6828	1,80% [-7,00%;	1,07 [0,78; 1,46] p=0,6812

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
							10,60% p=0,6828	
ECOG-PS ≥1	53/134 (39,6%)	10,88 [9,33; NA]	40/124 (32,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,82; 2,29] p=0,2237	1,23 [0,88; 1,71] p=0,2259	7,30% [-4,40%; 19,00%] p=0,2206	1,30 [0,86; 1,96] p=0,2141
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6499								
≤65 kg	30/82 (36,6%)	NA [10,55; NA]	33/114 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,77; 2,59] p=0,2599	1,26 [0,84; 1,90] p=0,2569	7,60% [-5,70%; 21,00%] p=0,2618	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2682
>65 bis 85 kg	63/175 (36,0%)	NA [10,22; NA]	47/149 (31,5%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,77; 1,94] p=0,3993	1,14 [0,84; 1,55] p=0,4007	4,50% [-5,90%; 14,80%] p=0,3968	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4697
>85 kg	39/97 (40,2%)	12,29 [10,64; NA]	38/91 (41,8%)	NA [8,51; NA]	0,94 [0,52; 1,68] p=0,8292	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8287	-1,60% [-15,60%; 12,50%] p=0,8288	0,97 [0,62; 1,51] p=0,8850
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8596								
<60 ml/min	10/32 (31,3%)	NA [4,17; NA]	8/30 (26,7%)	NA [7,98; NA]	1,25 [0,41; 3,76] p=0,6935	1,17 [0,54; 2,57] p=0,6921	4,60% [-18,00%; 27,10%] p=0,6903	1,18 [0,47; 3,00] p=0,7224
60 bis <90 ml/min	52/147 (35,4%)	NA [12,29; NA]	43/140 (30,7%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,75; 2,02] p=0,4025	1,15 [0,83; 1,60] p=0,4031	4,70% [-6,20%; 15,50%] p=0,4007	1,24 [0,82; 1,85] p=0,3041
≥90 ml/min	70/175 (40,0%)	11,73 [10,55; NA]	67/184 (36,4%)	NA [10,61; NA]	1,16 [0,76; 1,78] p=0,4850	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4845	3,60% [-6,50%; 13,60%] p=0,4843	1,07 [0,77; 1,50] p=0,6918

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=0,1228								
normal	120/311 (38,6%)	12,29 [10,88; NA]	102/305 (33,4%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,90; 1,74] p=0,1842	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1850	5,10% [-2,40%; 12,70%] p=0,1830	1,22 [0,94; 1,59] p=0,1352
beeinträchtigt	12/44 (27,3%)	NA [10,22; NA]	16/48 (33,3%)	11,24 [7,98; NA]	0,75 [0,31; 1,83] p=0,5302	0,82 [0,44; 1,53] p=0,5303	-6,10% [-24,80%; 12,70%] p=0,5261	0,64 [0,30; 1,37] p=0,2517
Zukunftsperspektive - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6828								
Europa	118/321 (36,8%)	NA [11,73; NA]	106/316 (33,5%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,83; 1,59] p=0,3958	1,10 [0,89; 1,35] p=0,3959	3,20% [-4,20%; 10,60%] p=0,3950	1,12 [0,86; 1,46] p=0,3905
Australien	14/34 (41,2%)	NA [4,01; NA]	12/38 (31,6%)	NA [11,24; NA]	1,52 [0,58; 3,99] p=0,4006	1,30 [0,70; 2,42] p=0,3991	9,60% [-12,60%; 31,80%] p=0,3964	1,34 [0,61; 2,93] p=0,4590
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte								
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	152/355 (42,8%)	11,70 [10,19; 12,45]	146/354 (41,2%)	10,97 [10,61; NA]	1,07 [0,79; 1,44] p=0,6699	1,04 [0,87; 1,23] p=0,6731	1,60% [-5,70%; 8,90%] p=0,6733	0,95 [0,75; 1,19] p=0,6433
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6125								
männlich	75/211 (35,5%)	12,26 [11,40; NA]	77/205 (37,6%)	NA [10,61; NA]	0,92 [0,61; 1,37] p=0,6698	0,95 [0,73; 1,22] p=0,6695	-2,00% [-11,30%; 7,20%] p=0,6694	0,92 [0,67; 1,26] p=0,6031

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
weiblich	77/144 (53,5%)	9,92 [7,56; 11,89]	69/149 (46,3%)	10,61 [6,67; 13,63]	1,33 [0,84; 2,11] p=0,2210	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2212	7,20% [-4,30%; 18,60%] p=0,2190	1,02 [0,74; 1,42] p=0,8921
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0205								
<65 Jahre	104/261 (39,8%)	11,93 [11,40; 12,48]	117/267 (43,8%)	10,88 [9,20; NA]	0,85 [0,60; 1,20] p=0,3552	0,91 [0,74; 1,11] p=0,3555	-4,00% [-12,40%; 4,40%] p=0,3543	0,83 [0,64; 1,08] p=0,1641
≥65 Jahre	48/94 (51,1%)	9,82 [7,33; 10,61]	29/87 (33,3%)	NA [9,56; NA]	2,09 [1,14; 3,81] p=0,0162	1,53 [1,07; 2,19] p=0,0192	17,70% [3,60%; 31,90%] p=0,0141	1,60 [1,01; 2,54] p=0,0461
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0599								
<50 Jahre	22/54 (40,7%)	12,26 [8,67; 12,62]	29/54 (53,7%)	8,90 [4,27; NA]	0,59 [0,28; 1,27] p=0,1793	0,76 [0,51; 1,14] p=0,1823	-13,00% [-31,60%; 5,70%] p=0,1736	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2681
50 bis <65 Jahre	82/207 (39,6%)	11,89 [11,40; 12,48]	88/213 (41,3%)	10,88 [9,92; NA]	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7229	0,96 [0,76; 1,21] p=0,7226	-1,70% [-11,10%; 7,70%] p=0,7225	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3238
≥65 Jahre	48/94 (51,1%)	9,82 [7,33; 10,61]	29/87 (33,3%)	NA [9,56; NA]	2,09 [1,14; 3,81] p=0,0162	1,53 [1,07; 2,19] p=0,0192	17,70% [3,60%; 31,90%] p=0,0141	1,60 [1,01; 2,54] p=0,0461
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4214								
weiß	139/330 (42,1%)	11,70 [10,28; 12,45]	132/323 (40,9%)	10,97 [9,92; NA]	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7452	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7450	1,30% [-6,30%; 8,80%] p=0,7450	0,95 [0,75; 1,21] 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
andere	13/25 (52,0%)	7,79 [4,01; NA]	14/31 (45,2%)	10,94 [4,50; 11,24]	1,31 [0,46; 3,78] p=0,6139	1,15 [0,67; 1,98] p=0,6092	6,80% [-19,40%; 33,10%] p=0,6100	1,34 [0,63; 2,86] p=0,4464
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1183								
Stadium I	84/186 (45,2%)	10,61 [8,80; 12,62]	93/178 (52,2%)	8,35 [7,00; 10,84]	0,75 [0,50; 1,14] p=0,1769	0,86 [0,70; 1,07] p=0,1772	-7,10% [-17,30%; 3,20%] p=0,1753	0,80 [0,60; 1,08] p=0,1423
Stadium II	48/114 (42,1%)	11,70 [10,09; 12,48]	36/125 (28,8%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,05; 3,08] p=0,0318	1,46 [1,03; 2,07] p=0,0333	13,30% [1,30%; 25,40%] p=0,0304	1,38 [0,89; 2,14] p=0,1476
Stadium III	20/55 (36,4%)	12,48 [12,48; 12,68]	16/50 (32,0%)	NA [10,88; NA]	1,21 [0,54; 2,73] p=0,6396	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6391	4,40% [-13,80%; 22,50%] p=0,6372	1,02 [0,53; 1,97] p=0,9536
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9711								
IgG	97/204 (47,5%)	10,19 [8,80; 12,26]	85/185 (45,9%)	10,84 [7,42; NA]	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7520	1,03 [0,84; 1,28] p=0,7519	1,60% [-8,30%; 11,50%] p=0,7516	0,99 [0,74; 1,33] p=0,9569
Nicht-IgG	29/78 (37,2%)	12,45 [10,38; 12,62]	31/96 (32,3%)	13,63 [10,61; 13,63]	1,24 [0,66; 2,32] p=0,5012	1,15 [0,77; 1,73] p=0,4992	4,90% [-9,30%; 19,10%] p=0,5008	1,00 [0,60; 1,67] p=0,9907
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2986								
Hochrisiko	33/76 (43,4%)	12,26 [9,69; 12,62]	37/78 (47,4%)	9,92 [7,36; NA]	0,85 [0,45; 1,60] p=0,6180	0,92 [0,65; 1,29] p=0,6175	-4,00% [-19,70%; 11,70%] p=0,6166	0,73 [0,46; 1,17] p=0,1931

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
Standardrisiko	112/264 (42,4%)	11,70 [10,02; 12,45]	102/266 (38,3%)	13,63 [10,84; NA]	1,19 [0,84; 1,68] p=0,3391	1,11 [0,90; 1,36] p=0,3392	4,10% [-4,30%; 12,40%] p=0,3383	1,08 [0,82; 1,41] p=0,5898
Unbestimmt	7/15 (46,7%)	NA [2,00; NA]	7/10 (70,0%)	5,26 [1,94; NA]	0,38 [0,07; 2,03] p=0,2593	0,67 [0,34; 1,31] p=0,2399	-23,30% [-61,30%; 14,70%] p=0,2288	0,65 [0,23; 1,87] p=0,4290
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7768								
ECOG-PS 0	100/221 (45,2%)	11,70 [10,02; 12,45]	98/230 (42,6%)	10,84 [9,20; NA]	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5726	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5722	2,60% [-6,50%; 11,80%] p=0,5721	0,99 [0,75; 1,31] p=0,9685
ECOG-PS ≥1	52/134 (38,8%)	10,94 [9,69; NA]	48/124 (38,7%)	10,94 [9,56; 13,63]	1,00 [0,61; 1,66] p=0,9874	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9873	0,10% [-11,80%; 12,00%] p=0,9873	0,94 [0,63; 1,39] p=0,7478
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9817								
≤65 kg	42/82 (51,2%)	10,61 [7,85; 12,48]	53/114 (46,5%)	10,61 [7,88; 13,63]	1,21 [0,69; 2,13] p=0,5146	1,10 [0,82; 1,47] p=0,5109	4,70% [-9,40%; 18,90%] p=0,5132	0,97 [0,65; 1,46] p=0,8966
>65 bis 85 kg	71/175 (40,6%)	11,70 [9,92; NA]	58/149 (38,9%)	NA [7,20; NA]	1,07 [0,69; 1,67] p=0,7634	1,04 [0,80; 1,36] p=0,7633	1,60% [-9,00%; 12,30%] p=0,7629	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8140
>85 kg	39/97 (40,2%)	12,45 [10,15; NA]	35/91 (38,5%)	NA [9,27; NA]	1,08 [0,60; 1,93] p=0,8072	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8068	1,70% [-12,20%; 15,70%] p=0,8066	1,02 [0,65; 1,61] p=0,9373
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0090								

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
<60 ml/min	15/32 (46,9%)	10,02 [7,56; NA]	8/30 (26,7%)	NA [7,98; NA]	2,43 [0,83; 7,05] p=0,1025	1,76 [0,87; 3,54] p=0,1136	20,20% [-3,20%; 43,60%] p=0,0910	1,74 [0,74; 4,12] p=0,2070
60 bis <90 ml/min	76/147 (51,7%)	9,82 [7,39; 12,26]	57/140 (40,7%)	10,88 [8,21; 13,63]	1,56 [0,98; 2,49] p=0,0625	1,27 [0,98; 1,64] p=0,0650	11,00% [-0,50%; 22,50%] p=0,0604	1,34 [0,95; 1,90] p=0,0937
≥90 ml/min	61/175 (34,9%)	11,93 [11,40; NA]	81/184 (44,0%)	10,94 [8,35; NA]	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0763	0,79 [0,61; 1,03] p=0,0784	-9,20% [-19,20%; 0,90%] p=0,0743	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0300
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7002								
normal	135/311 (43,4%)	11,70 [10,02; 12,45]	129/305 (42,3%)	10,94 [9,92; NA]	1,05 [0,76; 1,44] p=0,7803	1,03 [0,85; 1,23] p=0,7802	1,10% [-6,70%; 8,90%] p=0,7801	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8985
beeinträchtigt	17/44 (38,6%)	10,94 [10,19; NA]	17/48 (35,4%)	11,24 [7,52; NA]	1,15 [0,49; 2,68] p=0,7506	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7492	3,20% [-16,50%; 23,00%] p=0,7493	0,85 [0,43; 1,68] p=0,6435
Körperbild - Verschlechterung, MCID ≥10 Punkte, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6160								
Europa	133/321 (41,4%)	11,89 [10,38; 12,48]	127/316 (40,2%)	13,63 [10,61; NA]	1,05 [0,77; 1,44] p=0,7498	1,03 [0,85; 1,24] p=0,7496	1,20% [-6,40%; 8,90%] p=0,7496	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7183
Australien	19/34 (55,9%)	9,46 [4,04; NA]	19/38 (50,0%)	10,61 [6,96; NA]	1,27 [0,50; 3,21] p=0,6201	1,12 [0,72; 1,73] p=0,6173	5,90% [-17,20%; 28,90%] p=0,6169	1,20 [0,63; 2,27] p=0,5825

Verträglichkeit

UE - Gesamtraten

Tabelle-48 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE – Gesamtraten*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE								
Gesamt UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	346/351 (98,6%)	0,26 [0,23; 0,26]	339/347 (97,7%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,62 [0,53; 5,01] p=0,3946	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3950	0,90% [-1,10%; 2,90%] p=0,3943	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0555
Gesamt UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0144								
männlich	206/209 (98,6%)	0,26 [0,20; 0,26]	197/202 (97,5%)	0,26 [0,26; 0,33]	1,74 [0,41; 7,39] p=0,4461	1,01 [0,98; 1,04] p=0,4479	1,00% [-1,60%; 3,70%] p=0,4472	1,34 [1,10; 1,64] p=0,0034
weiblich	140/142 (98,6%)	0,26 [0,20; 0,30]	142/145 (97,9%)	0,23 [0,16; 0,26]	1,48 [0,24; 8,99] p=0,6695	1,01 [0,98; 1,04] p=0,6684	0,70% [-2,40%; 3,70%] p=0,6682	0,90 [0,71; 1,13] p=0,3645
Gesamt UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3520								
<65 Jahre	253/258 (98,1%)	0,26 [0,23; 0,26]	253/260 (97,3%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,40 [0,44; 4,47] p=0,5686	1,01 [0,98; 1,03] p=0,5681	0,80% [-1,80%; 3,30%] p=0,5679	1,10 [0,92; 1,31] p=0,2844
≥65 Jahre	93/93 (100,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	86/87 (98,9%)	0,26 [0,16; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,10% [-1,10%;]	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0500

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
							3,40%] p=0,3145	
Gesamt UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2277								
<50 Jahre	50/53 (94,3%)	0,26 [0,23; 0,49]	52/53 (98,1%)	0,20 [0,10; 0,26]	0,32 [0,03; 3,19] p=0,3103	0,96 [0,89; 1,04] p=0,3104	-3,80% [-11,00%; 3,40%] p=0,3056	0,84 [0,57; 1,25] p=0,3925
50 bis <65 Jahre	203/205 (99,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	201/207 (97,1%)	0,26 [0,26; 0,30]	3,03 [0,60; 15,19] p=0,1578	1,02 [0,99; 1,05] p=0,1573	1,90% [-0,70%; 4,60%] p=0,1553	1,19 [0,98; 1,45] p=0,0851
≥65 Jahre	93/93 (100,0%)	0,20 [0,13; 0,26]	86/87 (98,9%)	0,26 [0,16; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	1,10% [-1,10%; 3,40%] p=0,3145	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0500
Gesamt UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6049								
weiß	321/326 (98,5%)	0,26 [0,20; 0,26]	310/318 (97,5%)	0,26 [0,23; 0,26]	1,66 [0,54; 5,12] p=0,3760	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3774	1,00% [-1,20%; 3,20%] p=0,3768	1,16 [0,99; 1,35] p=0,0684
andere	25/25 (100,0%)	0,26 [0,13; 0,36]	29/29 (100,0%)	0,26 [0,10; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,53; 1,59] p=0,7622
Gesamt UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1787								
Stadium I	178/183 (97,3%)	0,26 [0,20; 0,26]	172/176 (97,7%)	0,26 [0,20; 0,26]	0,83 [0,22; 3,13] p=0,7810	0,99 [0,96; 1,03] p=0,7803	-0,50% [-3,70%; 2,80%] p=0,7803	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5924
Stadium II	114/114 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	118/121 (97,5%)	0,26 [0,16; 0,33]	NA [NA; NA] NA	1,02 [1,00; 1,05] p=0,0833	2,50% [-0,30%; 5,20%] p=0,0794	1,44 [1,10; 1,88] p=0,0074

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 III	54/54 (100,0%)	0,26 [0,07; 0,43]	48/49 (98,0%)	0,26 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	2,00% [-1,90%; 6,00%] p=0,3123	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8206
Gesamt UE, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8331								
IgG	201/202 (99,5%)	0,26 [0,20; 0,26]	178/181 (98,3%)	0,26 [0,20; 0,26]	3,39 [0,35; 32,86] p=0,2645	1,01 [0,99; 1,03] p=0,2788	1,20% [-0,90%; 3,30%] p=0,2772	1,19 [0,97; 1,46] p=0,0986
Nicht-IgG	74/76 (97,4%)	0,21 [0,13; 0,26]	93/94 (98,9%)	0,26 [0,16; 0,26]	0,40 [0,04; 4,47] p=0,4415	0,98 [0,94; 1,03] p=0,4613	-1,60% [-5,70%; 2,60%] p=0,4594	1,10 [0,81; 1,50] p=0,5280
Gesamt UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7518								
Hochrisiko	74/74 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,26]	74/75 (98,7%)	0,20 [0,13; 0,26]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,04] p=0,3173	1,30% [-1,30%; 3,90%] p=0,3141	1,26 [0,90; 1,77] p=0,1720
Standardrisiko	257/262 (98,1%)	0,26 [0,20; 0,26]	255/262 (97,3%)	0,26 [NA; NA]	1,41 [0,44; 4,50] p=0,5595	1,01 [0,98; 1,03] p=0,5593	0,80% [-1,80%; 3,30%] p=0,5590	1,13 [0,94; 1,34] p=0,1846
Unbestimmt	15/15 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,53]	10/10 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,35; 1,82] p=0,5913
Gesamt UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9453								
ECOG-PS 0	216/218 (99,1%)	0,26 [0,20; 0,26]	217/224 (96,9%)	0,26 [0,20; 0,26]	3,48 [0,72; 16,96] p=0,1008	1,02 [1,00; 1,05] p=0,0989	2,20% [-0,40%; 4,80%] p=0,0969	1,14 [0,94; 1,37] p=0,1892

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	130/133 (97,7%)	0,26 [0,16; 0,26]	122/123 (99,2%)	0,26 [0,23; 0,30]	0,35 [0,04; 3,46] p=0,3534	0,98 [0,96; 1,02] p=0,3444	-1,40% [-4,40%; 1,50%] p=0,3429	1,17 [0,91; 1,50] p=0,2164
Gesamt UE, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1495								
≤65 kg	80/82 (97,6%)	0,26 [0,26; 0,46]	109/113 (96,5%)	0,26 [0,16; 0,26]	1,47 [0,26; 8,21] p=0,6612	1,01 [0,96; 1,06] p=0,6511	1,10% [-3,70%; 5,90%] p=0,6511	0,88 [0,66; 1,17] p=0,3743
>65 bis 85 kg	171/174 (98,3%)	0,20 [0,16; 0,26]	143/145 (98,6%)	0,26 [0,20; 0,26]	0,80 [0,13; 4,84] p=0,8053	1,00 [0,97; 1,02] p=0,8031	-0,30% [-3,10%; 2,40%] p=0,8031	1,25 [1,00; 1,57] p=0,0489
>85 kg	95/95 (100,0%)	0,26 [0,20; 0,26]	87/89 (97,8%)	0,26 [0,20; 0,49]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,99; 1,06] p=0,1573	2,20% [-0,80%; 5,30%] p=0,1526	1,27 [0,95; 1,71] p=0,1081
Gesamt UE, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7719								
<60 ml/min	31/31 (100,0%)	0,20 [0,03; 0,26]	27/27 (100,0%)	0,26 [0,07; 0,30]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,54; 1,56] p=0,7487
60 bis <90 ml/min	145/146 (99,3%)	0,26 [0,16; 0,26]	136/139 (97,8%)	0,23 [0,13; 0,26]	3,20 [0,33; 31,12] p=0,2914	1,01 [0,99; 1,04] p=0,2976	1,50% [-1,30%; 4,20%] p=0,2957	1,18 [0,93; 1,50] p=0,1677
≥90 ml/min	170/174 (97,7%)	0,26 [0,23; 0,36]	176/181 (97,2%)	0,26 [0,26; 0,33]	1,21 [0,32; 4,57] p=0,7815	1,00 [0,97; 1,04] p=0,7808	0,50% [-2,80%; 3,70%] p=0,7808	1,12 [0,91; 1,38] p=0,2957
Gesamt UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9577								

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
normal	305/309 (98,7%)	0,26 [0,20; 0,26]	292/300 (97,3%)	0,26 [NA; NA]	2,09 [0,62; 7,01] p=0,2236	1,01 [0,99; 1,04] p=0,2261	1,40% [-0,80%; 3,60%] p=0,2249	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1065
beeinträchtigt	41/42 (97,6%)	0,26 [0,10; 0,30]	47/47 (100,0%)	0,20 [0,10; 0,30]	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,93; 1,02] p=0,3173	-2,40% [-7,00%; 2,20%] p=0,3115	1,23 [0,80; 1,90] p=0,3425
Gesamt UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7012								
Europa	312/317 (98,4%)	0,26 [0,23; 0,26]	301/309 (97,4%)	0,26 [NA; NA]	1,66 [0,54; 5,13] p=0,3752	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3766	1,00% [-1,20%; 3,30%] p=0,3760	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0689
Australien	34/34 (100,0%)	0,18 [0,07; 0,26]	38/38 (100,0%)	0,16 [0,07; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,69; 1,77] p=0,6768
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	282/351 (80,3%)	1,02 [0,72; 1,51]	235/347 (67,7%)	4,67 [3,25; 5,42]	1,95 [1,38; 2,77] p=0,0001	1,19 [1,08; 1,30] p=0,0002	12,60% [6,20%; 19,10%] p=0,0001	1,47 [1,23; 1,75] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4523								
männlich	166/209 (79,4%)	1,31 [0,72; 1,87]	133/202 (65,8%)	5,03 [3,75; 5,82]	2,00 [1,28; 3,12] p=0,0020	1,21 [1,07; 1,36] p=0,0024	13,60% [5,10%; 22,10%] p=0,0018	1,53 [1,22; 1,93] p=0,0003
weiblich	116/142 (81,7%)	0,95 [0,72; 1,77]	102/145 (70,3%)	3,02 [1,68; 5,45]	1,88 [1,08; 3,28] p=0,0248	1,16 [1,02; 1,32] p=0,0256	11,30% [1,60%; 21,10%] p=0,0230	1,37 [1,05; 1,79] p=0,0208

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, Interaktion: p=0,3246								
<65 Jahre	198/258 (76,7%)	1,48 [0,92; 2,43]	171/260 (65,8%)	5,13 [4,24; 5,72]	1,72 [1,17; 2,53] p=0,0058	1,17 [1,04; 1,30] p=0,0062	11,00% [3,20%; 18,70%] p=0,0054	1,40 [1,14; 1,72] p=0,0014
≥65 Jahre	84/93 (90,3%)	0,72 [0,49; 1,15]	64/87 (73,6%)	1,84 [0,82; 4,63]	3,35 [1,45; 7,74] p=0,0034	1,23 [1,06; 1,42] p=0,0047	16,80% [5,70%; 27,80%] p=0,0029	1,68 [1,21; 2,34] p=0,0019
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4470								
<50 Jahre	36/53 (67,9%)	5,32 [1,48; 5,82]	34/53 (64,2%)	6,11 [2,79; 9,72]	1,18 [0,53; 2,65] p=0,6831	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6819	3,80% [-14,20%; 21,80%] p=0,6814	1,19 [0,74; 1,90] p=0,4718
50 bis <65 Jahre	162/205 (79,0%)	0,95 [0,72; 1,97]	137/207 (66,2%)	4,86 [3,29; 5,58]	1,93 [1,24; 3,00] p=0,0035	1,19 [1,06; 1,35] p=0,0038	12,80% [4,30%; 21,40%] p=0,0031	1,46 [1,16; 1,83] p=0,0013
≥65 Jahre	84/93 (90,3%)	0,72 [0,49; 1,15]	64/87 (73,6%)	1,84 [0,82; 4,63]	3,35 [1,45; 7,74] p=0,0034	1,23 [1,06; 1,42] p=0,0047	16,80% [5,70%; 27,80%] p=0,0029	1,68 [1,21; 2,34] p=0,0019
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5010								
weiß	260/326 (79,8%)	1,13 [0,76; 1,64]	215/318 (67,6%)	4,67 [3,02; 5,42]	1,89 [1,32; 2,70] p=0,0005	1,18 [1,07; 1,29] p=0,0005	12,10% [5,40%; 18,90%] p=0,0004	1,44 [1,20; 1,73] p<0,0001
andere	22/25 (88,0%)	0,72 [0,66; 2,53]	20/29 (69,0%)	4,43 [0,59; 6,90]	3,30 [0,78; 13,93] p=0,0965	1,28 [0,96; 1,70] p=0,0924	19,00% [-2,10%; 40,10%] p=0,0772	1,78 [0,96; 3,29] p=0,0671

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: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4276								
Stadium I	141/183 (77,0%)	1,51 [0,99; 3,25]	114/176 (64,8%)	5,52 [4,67; 7,62]	1,83 [1,15; 2,90] p=0,0105	1,19 [1,04; 1,36] p=0,0115	12,30% [3,00%; 21,60%] p=0,0099	1,50 [1,17; 1,92] p=0,0014
Stadium II	96/114 (84,2%)	0,72 [0,72; 1,12]	82/121 (67,8%)	2,99 [1,51; 5,36]	2,54 [1,35; 4,77] p=0,0034	1,24 [1,07; 1,44] p=0,0036	16,40% [5,80%; 27,10%] p=0,0026	1,59 [1,18; 2,14] p=0,0023
Stadium III	45/54 (83,3%)	0,72 [0,49; 3,02]	38/49 (77,6%)	0,95 [0,49; 4,43]	1,45 [0,54; 3,86] p=0,4609	1,07 [0,89; 1,30] p=0,4632	5,80% [-9,60%; 21,10%] p=0,4600	1,13 [0,73; 1,74] p=0,5785
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1056								
IgG	164/202 (81,2%)	1,03 [0,72; 1,48]	119/181 (65,7%)	4,53 [2,76; 5,82]	2,25 [1,41; 3,59] p=0,0006	1,24 [1,09; 1,40] p=0,0009	15,40% [6,70%; 24,20%] p=0,0006	1,51 [1,19; 1,91] p=0,0007
Nicht-IgG	56/76 (73,7%)	1,40 [0,72; 5,32]	71/94 (75,5%)	2,88 [1,28; 5,29]	0,91 [0,45; 1,82] p=0,7835	0,98 [0,82; 1,16] p=0,7838	-1,80% [-15,00%; 11,30%] p=0,7834	1,07 [0,75; 1,52] p=0,7004
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3523								
Hochrisiko	63/74 (85,1%)	0,72 [0,49; 0,95]	53/75 (70,7%)	5,13 [1,84; 8,41]	2,38 [1,06; 5,35] p=0,0341	1,21 [1,01; 1,43] p=0,0360	14,50% [1,40%; 27,60%] p=0,0305	1,83 [1,26; 2,66] p=0,0014
Standardrisiko	210/262 (80,2%)	1,40 [0,92; 1,87]	177/262 (67,6%)	4,43 [2,79; 5,39]	1,94 [1,30; 2,89] p=0,0010	1,19 [1,07; 1,32] p=0,0012	12,60% [5,10%; 20,00%] p=0,0009	1,42 [1,16; 1,73] p=0,0007

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
Unbestimmt	9/15 (60,0%)	6,44 [0,49; NA]	5/10 (50,0%)	6,57 [0,07; NA]	1,50 [0,30; 7,53] p=0,6287	1,20 [0,57; 2,53] p=0,6314	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,12 [0,37; 3,34] p=0,8449
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4007								
ECOG-PS 0	171/218 (78,4%)	1,40 [0,92; 1,97]	141/224 (62,9%)	5,16 [4,07; 6,41]	2,14 [1,41; 3,27] p=0,0004	1,25 [1,10; 1,41] p=0,0004	15,50% [7,10%; 23,80%] p=0,0003	1,55 [1,24; 1,94] p=0,0001
ECOG-PS ≥1	111/133 (83,5%)	0,72 [0,72; 1,41]	94/123 (76,4%)	2,76 [0,95; 5,06]	1,56 [0,84; 2,89] p=0,1599	1,09 [0,96; 1,24] p=0,1637	7,00% [-2,80%; 16,80%] p=0,1596	1,32 [1,00; 1,74] p=0,0516
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7046								
≤65 kg	69/82 (84,1%)	0,72 [0,72; 1,31]	76/113 (67,3%)	4,27 [1,87; 6,41]	2,58 [1,27; 5,26] p=0,0078	1,25 [1,07; 1,47] p=0,0058	16,90% [5,20%; 28,60%] p=0,0047	1,69 [1,22; 2,35] p=0,0018
>65 bis 85 kg	135/174 (77,6%)	1,46 [0,92; 3,48]	94/145 (64,8%)	5,29 [2,99; 7,85]	1,88 [1,15; 3,08] p=0,0118	1,20 [1,04; 1,38] p=0,0145	12,80% [2,80%; 22,70%] p=0,0119	1,43 [1,10; 1,86] p=0,0082
>85 kg	78/95 (82,1%)	1,05 [0,72; 1,64]	65/89 (73,0%)	4,40 [1,94; 5,39]	1,69 [0,84; 3,42] p=0,1406	1,12 [0,96; 1,32] p=0,1447	9,10% [-2,90%; 21,10%] p=0,1390	1,38 [0,99; 1,93] p=0,0542
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0043								
<60 ml/min	25/31 (80,6%)	1,38 [0,49; 4,17]	25/27 (92,6%)	0,76 [0,43; 1,87]	0,33 [0,06; 1,81] p=0,1920	0,87 [0,71; 1,07] p=0,1818	-11,90% [-29,00%; 5,10%] p=0,1698	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1826

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
60 bis <90 ml/min	124/146 (84,9%)	0,72 [0,72; 0,95]	89/139 (64,0%)	5,03 [2,53; 8,44]	3,17 [1,79; 5,60] p<0,0001	1,33 [1,15; 1,53] p<0,0001	20,90% [11,00%; 30,80%] p<0,0001	1,84 [1,40; 2,43] p<0,0001
≥90 ml/min	133/174 (76,4%)	1,77 [0,99; 2,79]	121/181 (66,9%)	5,13 [3,48; 5,72]	1,61 [1,01; 2,57] p=0,0457	1,14 [1,00; 1,30] p=0,0460	9,60% [0,30%; 18,90%] p=0,0437	1,36 [1,06; 1,75] p=0,0141
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6928								
normal	246/309 (79,6%)	1,05 [0,76; 1,61]	204/300 (68,0%)	4,67 [3,25; 5,45]	1,84 [1,27; 2,65] p=0,0011	1,17 [1,06; 1,29] p=0,0013	11,60% [4,70%; 18,50%] p=0,0010	1,45 [1,20; 1,75] p<0,0001
beeinträchtigt	36/42 (85,7%)	0,82 [0,69; 2,20]	31/47 (66,0%)	4,40 [0,92; 8,80]	3,10 [1,08; 8,88] p=0,0320	1,30 [1,02; 1,65] p=0,0321	19,80% [2,60%; 36,90%] p=0,0243	1,58 [0,97; 2,57] p=0,0668
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8066								
Europa	250/317 (78,9%)	0,99 [0,72; 1,48]	207/309 (67,0%)	4,67 [2,99; 5,62]	1,84 [1,28; 2,63] p=0,0008	1,18 [1,07; 1,30] p=0,0010	11,90% [5,00%; 18,80%] p=0,0008	1,46 [1,21; 1,75] p<0,0001
Australien	32/34 (94,1%)	1,46 [0,49; 4,83]	28/38 (73,7%)	4,40 [0,49; 5,62]	5,71 [1,15; 28,32] p=0,0211	1,28 [1,04; 1,57] p=0,0209	20,40% [4,40%; 36,50%] p=0,0128	1,50 [0,90; 2,49] p=0,1227
Schwerwiegende UE								
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	130/351 (37,0%)	NA [NA; NA]	126/347 (36,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8509	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8506	0,70% [-6,40%;	1,04 [0,81; 1,32] p=0,7793

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
							7,80%] p=0,8505	
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9203								
männlich	83/209 (39,7%)	NA [NA; NA]	79/202 (39,1%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,69; 1,52] p=0,9004	1,01 [0,80; 1,29] p=0,9003	0,60% [-8,80%; 10,10%] p=0,9003	1,04 [0,77; 1,42] p=0,7814
weiblich	47/142 (33,1%)	NA [NA; NA]	47/145 (32,4%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9018	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9016	0,70% [-10,20%; 11,50%] p=0,9016	1,01 [0,68; 1,52] p=0,9412
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0630								
<65 Jahre	79/258 (30,6%)	NA [NA; NA]	88/260 (33,8%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,60; 1,25] p=0,4326	0,91 [0,70; 1,16] p=0,4327	-3,20% [-11,30%; 4,80%] p=0,4319	0,88 [0,65; 1,20] p=0,4278
≥65 Jahre	51/93 (54,8%)	5,85 [2,27; NA]	38/87 (43,7%)	NA [6,21; NA]	1,57 [0,87; 2,82] p=0,1356	1,26 [0,93; 1,70] p=0,1392	11,20% [-3,40%; 25,70%] p=0,1320	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0960
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1749								
<50 Jahre	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	12/53 (22,6%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,35; 2,25] p=0,8146	0,92 [0,44; 1,89] p=0,8138	-1,90% [-17,60%; 13,80%] p=0,8137	0,92 [0,40; 2,08] p=0,8340
50 bis <65 Jahre	68/205 (33,2%)	NA [NA; NA]	76/207 (36,7%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,57; 1,28] p=0,4512	0,90 [0,69; 1,18] p=0,4512	-3,50% [-12,70%; 5,70%] p=0,4503	0,88 [0,63; 1,22] p=0,4413
≥65 Jahre	51/93 (54,8%)	5,85 [2,27; NA]	38/87 (43,7%)	NA [6,21; NA]	1,57 [0,87; 2,82] p=0,1356	1,26 [0,93; 1,70] p=0,1392	11,20% [-3,40%; 25,70%] p=0,1320	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0960

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
							25,70% p=0,1320	
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7499								
weiß	120/326 (36,8%)	NA [NA; NA]	112/318 (35,2%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,78; 1,48] p=0,6746	1,04 [0,85; 1,28] p=0,6745	1,60% [-5,80%; 9,00%] p=0,6743	1,05 [0,81; 1,36] p=0,6866
andere	10/25 (40,0%)	NA [1,64; NA]	14/29 (48,3%)	NA [4,43; NA]	0,71 [0,24; 2,11] p=0,5455	0,83 [0,45; 1,52] p=0,5459	-8,30% [-34,70%; 18,20%] p=0,5397	0,94 [0,42; 2,12] p=0,8876
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9700								
Stadium I	60/183 (32,8%)	NA [NA; NA]	58/176 (33,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,64; 1,54] p=0,9731	0,99 [0,74; 1,34] p=0,9730	-0,20% [-9,90%; 9,60%] p=0,9730	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9273
Stadium II	45/114 (39,5%)	NA [10,58; NA]	46/121 (38,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,63; 1,80] p=0,8191	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8187	1,50% [-11,00%; 13,90%] p=0,8187	1,02 [0,68; 1,54] p=0,9172
Stadium III	25/54 (46,3%)	NA [3,42; NA]	22/49 (44,9%)	NA [4,43; NA]	1,06 [0,49; 2,30] p=0,8874	1,03 [0,68; 1,57] p=0,8869	1,40% [-17,90%; 20,70%] p=0,8868	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7147
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9585								
IgG	72/202 (35,6%)	NA [NA; NA]	70/181 (38,7%)	NA [11,47; NA]	0,88 [0,58; 1,33] p=0,5404	0,92 [0,71; 1,20] p=0,5396	-3,00% [-12,70%; 6,70%] p=0,5400	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5357
Nicht-IgG	26/76 (34,2%)	NA [NA; NA]	35/94 (37,2%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,47; 1,65] p=0,6837	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6838	-3,00% [-17,50%; 11,50%] p=0,6838	0,92 [0,55; 1,52] p=0,7395

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
							11,40% p=0,6821	
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1533								
Hochrisiko	33/74 (44,6%)	NA [5,29; NA]	24/75 (32,0%)	NA [NA; NA]	1,71 [0,88; 3,33] p=0,1150	1,39 [0,92; 2,11] p=0,1182	12,60% [-2,90%; 28,10%] p=0,1109	1,54 [0,91; 2,61] p=0,1076
Standardrisiko	93/262 (35,5%)	NA [NA; NA]	101/262 (38,5%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,61; 1,25] p=0,4696	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4695	-3,10% [-11,30%; 5,20%] p=0,4690	0,91 [0,69; 1,21] p=0,5205
Unbestimmt	4/15 (26,7%)	NA [2,27; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,07; NA]	3,27 [0,31; 34,72] p=0,3173	2,67 [0,35; 20,51] p=0,3460	16,70% [-12,40%; 45,80%] p=0,2615	2,55 [0,28; 22,80] p=0,4034
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1694								
ECOG-PS 0	79/218 (36,2%)	NA [NA; NA]	71/224 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,83; 1,82] p=0,3139	1,14 [0,88; 1,48] p=0,3140	4,50% [-4,30%; 13,40%] p=0,3130	1,18 [0,86; 1,63] p=0,3012
ECOG-PS ≥1	51/133 (38,3%)	NA [NA; NA]	55/123 (44,7%)	NA [6,64; NA]	0,77 [0,47; 1,27] p=0,3022	0,86 [0,64; 1,15] p=0,3017	-6,40% [-18,40%; 5,70%] p=0,3007	0,84 [0,57; 1,22] p=0,3572
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7261								
≤65 kg	22/82 (26,8%)	NA [NA; NA]	31/113 (27,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,51; 1,84] p=0,9256	0,98 [0,61; 1,56] p=0,9254	-0,60% [-13,20%; 12,00%] p=0,9253	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9656
>65 bis 85 kg	67/174 (38,5%)	NA [NA; NA]	51/145 (35,2%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,73; 1,82] p=0,5398	1,09 [0,82; 1,46] p=0,5405	3,30% [-7,30%;]	1,11 [0,77; 1,59] p=0,5828

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
							13,90% p=0,5382	
>85 kg	41/95 (43,2%)	NA [5,65; NA]	44/89 (49,4%)	8,84 [5,36; NA]	0,78 [0,43; 1,39] p=0,3944	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3935	-6,30% [-20,70%; 8,10%] p=0,3923	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5821
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2710								
<60 ml/min	17/31 (54,8%)	5,29 [1,45; NA]	10/27 (37,0%)	NA [4,07; NA]	2,06 [0,72; 5,92] p=0,1789	1,48 [0,82; 2,66] p=0,1896	17,80% [-7,50%; 43,10%] p=0,1674	1,69 [0,77; 3,69] p=0,1883
60 bis <90 ml/min	54/146 (37,0%)	NA [NA; NA]	47/139 (33,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,71; 1,87] p=0,5763	1,09 [0,80; 1,50] p=0,5762	3,20% [-7,90%; 14,30%] p=0,5752	1,09 [0,74; 1,62] p=0,6515
≥90 ml/min	59/174 (33,9%)	NA [NA; NA]	69/181 (38,1%)	NA [11,47; NA]	0,83 [0,54; 1,28] p=0,4092	0,89 [0,67; 1,18] p=0,4095	-4,20% [-14,20%; 5,80%] p=0,4078	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5013
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2708								
normal	117/309 (37,9%)	NA [NA; NA]	107/300 (35,7%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,79; 1,53] p=0,5743	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5742	2,20% [-5,50%; 9,90%] p=0,5738	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5164
beeinträchtigt	13/42 (31,0%)	NA [NA; NA]	19/47 (40,4%)	NA [7,75; NA]	0,66 [0,28; 1,59] p=0,3552	0,77 [0,43; 1,35] p=0,3582	-9,50% [-29,30%; 10,30%] p=0,3485	0,71 [0,35; 1,45] p=0,3509
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4239								
Europa	111/317 (35,0%)	NA [NA; NA]	102/309 (33,0%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,79; 1,52] p=0,5967	1,06 [0,85; 1,32] p=0,5966	2,00% [-5,40%;]	1,09 [0,83; 1,42] p=0,5432

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=0,5962	
Australien	19/34 (55,9%)	5,82 [2,50; NA]	24/38 (63,2%)	5,37 [2,20; NA]	0,74 [0,29; 1,90] p=0,5326	0,89 [0,60; 1,30] p=0,5332	-7,30% [-29,90%; 15,40%] p=0,5293	0,83 [0,45; 1,51] p=0,5368
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	51/351 (14,5%)	NA [NA; NA]	52/347 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8502	0,97 [0,68; 1,38] p=0,8498	-0,50% [-5,80%; 4,70%] p=0,8498	0,96 [0,65; 1,41] p=0,8183
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2953								
männlich	36/209 (17,2%)	NA [12,98; NA]	32/202 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,66; 1,86] p=0,7063	1,09 [0,70; 1,68] p=0,7061	1,40% [-5,80%; 8,60%] p=0,7057	1,13 [0,70; 1,82] p=0,6168
weiblich	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	20/145 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,36; 1,51] p=0,4040	0,77 [0,41; 1,44] p=0,4052	-3,20% [-10,80%; 4,30%] p=0,4020	0,72 [0,37; 1,41] p=0,3383
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6740								
<65 Jahre	30/258 (11,6%)	NA [NA; NA]	29/260 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,61; 1,80] p=0,8653	1,04 [0,65; 1,69] p=0,8652	0,50% [-5,00%; 5,90%] p=0,8652	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9142
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [12,98; NA]	23/87 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5486	0,85 [0,51; 1,43] p=0,5479	-3,90% [-16,40%; 8,70%] p=0,5478	0,88 [0,49; 1,59] p=0,6763
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8528								

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
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,16; 3,46] p=0,6971	0,75 [0,18; 3,19] p=0,6969	-1,90% [-11,30%; 7,60%] p=0,6955	0,76 [0,17; 3,40] p=0,7190
50 bis <65 Jahre	27/205 (13,2%)	NA [NA; NA]	25/207 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,62; 1,98] p=0,7386	1,09 [0,66; 1,81] p=0,7384	1,10% [-5,30%; 7,50%] p=0,7383	1,06 [0,62; 1,83] p=0,8271
≥65 Jahre	21/93 (22,6%)	NA [12,98; NA]	23/87 (26,4%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5486	0,85 [0,51; 1,43] p=0,5479	-3,90% [-16,40%; 8,70%] p=0,5478	0,88 [0,49; 1,59] p=0,6763
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1391								
weiß	45/326 (13,8%)	NA [NA; NA]	49/318 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5644	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5643	-1,60% [-7,10%; 3,90%] p=0,5642	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5468
andere	6/25 (24,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,74 [0,61; 12,35] p=0,1835	2,32 [0,65; 8,33] p=0,1970	13,70% [-6,40%; 33,70%] p=0,1825	2,53 [0,63; 10,13] p=0,1897
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9794								
Stadium I	25/183 (13,7%)	NA [12,98; NA]	25/176 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,74] p=0,8820	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8818	-0,50% [-7,70%; 6,60%] p=0,8819	0,99 [0,57; 1,72] p=0,9654
Stadium II	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,48; 2,09] p=0,9975	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9974	0,00% [-8,90%; 8,90%] p=0,9974	0,96 [0,48; 1,90] p=0,9006
Stadium III	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	10/49 (20,4%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,33; 2,35] p=0,8096	0,91 [0,41; 1,99] p=0,8087	-1,90% [-17,20%; 13,40%] p=0,8087	0,89 [0,37; 2,13] p=0,7911

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
							13,40%] p=0,8090	
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3240								
IgG	28/202 (13,9%)	NA [12,98; NA]	26/181 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,54; 1,71] p=0,8878	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8876	-0,50% [-7,50%; 6,50%] p=0,8877	0,96 [0,56; 1,64] p=0,8871
Nicht-IgG	9/76 (11,8%)	NA [NA; NA]	18/94 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,24; 1,35] p=0,1963	0,62 [0,29; 1,30] p=0,2036	-7,30% [-18,10%; 3,50%] p=0,1837	0,60 [0,27; 1,33] p=0,2079
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8897								
Hochrisiko	9/74 (12,2%)	NA [NA; NA]	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,42; 3,19] p=0,7748	1,14 [0,47; 2,79] p=0,7742	1,50% [-8,70%; 11,70%] p=0,7741	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7737
Standardrisiko	40/262 (15,3%)	NA [12,98; NA]	43/262 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7199	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7197	-1,10% [-7,40%; 5,10%] p=0,7196	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7137
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [6,21; NA]	1,39 [0,11; 17,67] p=0,8055	1,33 [0,14; 12,82] p=0,8032	3,30% [-22,00%; 28,70%] p=0,7965	1,30 [0,12; 14,33] p=0,8311
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2294								
ECOG-PS 0	29/218 (13,3%)	NA [NA; NA]	36/224 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,47; 1,36] p=0,4118	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4124	-2,80% [-9,40%; 3,80%] p=0,4104	0,80 [0,49; 1,31] p=0,3761
ECOG-PS ≥1	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	16/123 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,66; 2,66] p=0,4279	1,27 [0,70; 2,31] p=0,4290	3,50% [-5,10%;	1,30 [0,68; 2,48] p=0,4250

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
							12,20% p=0,4246	
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0230								
≤65 kg	5/82 (6,1%)	NA [NA; NA]	19/113 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,12; 0,90] p=0,0249	0,36 [0,14; 0,93] p=0,0350	-10,70% [-19,30%; -2,10%] p=0,0149	0,33 [0,12; 0,88] p=0,0267
>65 bis 85 kg	30/174 (17,2%)	NA [12,98; NA]	16/145 (11,0%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,88; 3,22] p=0,1167	1,56 [0,89; 2,75] p=0,1218	6,20% [-1,40%; 13,80%] p=0,1087	1,65 [0,90; 3,02] p=0,1077
>85 kg	16/95 (16,8%)	NA [NA; NA]	17/89 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,40; 1,82] p=0,6906	0,88 [0,47; 1,64] p=0,6900	-2,30% [-13,40%; 8,80%] p=0,6901	0,86 [0,43; 1,70] p=0,6632
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7861								
<60 ml/min	8/31 (25,8%)	NA [10,94; NA]	9/27 (33,3%)	NA [5,45; NA]	0,70 [0,22; 2,16] p=0,5335	0,77 [0,35; 1,72] p=0,5309	-7,50% [-31,10%; 16,00%] p=0,5306	0,72 [0,28; 1,88] p=0,5056
60 bis <90 ml/min	20/146 (13,7%)	NA [NA; NA]	20/139 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,48; 1,84] p=0,8671	0,95 [0,54; 1,69] p=0,8669	-0,70% [-8,80%; 7,40%] p=0,8670	0,93 [0,50; 1,72] p=0,8055
≥90 ml/min	23/174 (13,2%)	NA [12,98; NA]	23/181 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,56; 1,94] p=0,8862	1,04 [0,61; 1,78] p=0,8860	0,50% [-6,50%; 7,50%] p=0,8860	1,06 [0,60; 1,89] p=0,8370
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7706								
normal	45/309 (14,6%)	NA [NA; NA]	46/300 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7900	0,95 [0,65; 1,39] p=0,7898	-0,80% [-6,40%;] p=0,7849	0,94 [0,63; 1,43] p=0,7849

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
							4,90%] p=0,7899	
beeinträchtigt	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,34; 3,85] p=0,8349	1,12 [0,39; 3,21] p=0,8341	1,50% [-12,70%; 15,80%] p=0,8344	1,14 [0,37; 3,54] p=0,8189
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9022								
Europa	41/317 (12,9%)	NA [NA; NA]	41/309 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,61; 1,54] p=0,9013	0,97 [0,65; 1,46] p=0,9012	-0,30% [-5,60%; 5,00%] p=0,9012	0,97 [0,63; 1,49] p=0,8862
Australien	10/34 (29,4%)	NA [NA; NA]	11/38 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,37; 2,83] p=0,9657	1,02 [0,49; 2,09] p=0,9655	0,50% [-20,60%; 21,50%] p=0,9655	0,99 [0,42; 2,32] p=0,9751
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)								
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,17; 0,92] p=0,0270	0,41 [0,18; 0,93] p=0,0326	-3,20% [-6,10%; - 0,40%] p=0,0267	0,40 [0,17; 0,91] p=0,0294
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3501								
männlich	5/209 (2,4%)	NA [NA; NA]	8/202 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,19; 1,85] p=0,3644	0,60 [0,20; 1,82] p=0,3693	-1,60% [-5,00%; 1,80%] p=0,3653	0,60 [0,20; 1,83] p=0,3684
weiblich	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,07; 0,96] p=0,0317	0,28 [0,08; 0,98] p=0,0460	-5,50% [-10,40%; - 0,60%] p=0,0291	0,27 [0,07; 0,95] p=0,0418
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8361								

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 Jahre	4/258 (1,6%)	NA [NA; NA]	9/260 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,13; 1,45] p=0,1648	0,45 [0,14; 1,44] p=0,1766	-1,90% [-4,60%; 0,80%] p=0,1630	0,44 [0,14; 1,44] p=0,1749
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,10; 1,15] p=0,0725	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0860	-7,20% [-15,10%; 0,70%] p=0,0732	0,37 [0,12; 1,18] p=0,0938
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8877								
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80% [-8,90%; 1,40%] p=0,1494	NA [NA; NA] p=0,9964
50 bis <65 Jahre	4/205 (2,0%)	NA [NA; NA]	7/207 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,16; 1,97] p=0,3684	0,58 [0,17; 1,94] p=0,3743	-1,40% [-4,50%; 1,70%] p=0,3667	0,57 [0,17; 1,93] p=0,3632
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	10/87 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,10; 1,15] p=0,0725	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0860	-7,20% [-15,10%; 0,70%] p=0,0732	0,37 [0,12; 1,18] p=0,0938
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9905								
weiß	8/326 (2,5%)	NA [NA; NA]	17/318 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,19; 1,05] p=0,0577	0,46 [0,20; 1,05] p=0,0647	-2,90% [-5,90%; 0,10%] p=0,0579	0,45 [0,19; 1,04] p=0,0630
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5800								

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 I	2/183 (1,1%)	NA [NA; NA]	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,06; 1,57] p=0,1377	0,32 [0,07; 1,57] p=0,1600	-2,30% [-5,40%; 0,80%] p=0,1399	0,33 [0,07; 1,62] p=0,1700
Stadium II	2/114 (1,8%)	NA [NA; NA]	8/121 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,21] p=0,0658	0,27 [0,06; 1,22] p=0,0888	-4,90% [-9,90%; 0,20%] p=0,0589	0,26 [0,06; 1,21] p=0,0856
Stadium III	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,18; 2,79] p=0,6174	0,73 [0,21; 2,55] p=0,6174	-2,80% [-13,80%; 8,20%] p=0,6177	0,70 [0,19; 2,59] p=0,5896
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,5101								
IgG	2/202 (1,0%)	NA [NA; NA]	9/181 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,04; 0,90] p=0,0200	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0373	-4,00% [-7,40%; - 0,50%] p=0,0236	0,19 [0,04; 0,89] p=0,0344
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,02] p=0,2522	0,41 [0,09; 1,99] p=0,2691	-3,80% [-9,90%; 2,40%] p=0,2291	0,40 [0,08; 2,00] p=0,2653
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3756								
Hochrisiko	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,17] p=0,5532	2,03 [0,19; 21,88] p=0,5605	1,40% [-3,10%; 5,90%] p=0,5522	2,06 [0,19; 22,68] p=0,5561
Standardrisiko	6/262 (2,3%)	NA [NA; NA]	18/262 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,12; 0,81] p=0,0122	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0177	-4,60% [-8,10%; - 1,00%] p=0,0116	0,33 [0,13; 0,82] p=0,0174
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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

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: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1746								
ECOG-PS 0	3/218 (1,4%)	NA [NA; NA]	13/224 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,06; 0,81] p=0,0128	0,24 [0,07; 0,82] p=0,0231	-4,40% [-7,90%; -1,00%] p=0,0114	0,23 [0,07; 0,81] p=0,0218
ECOG-PS ≥1	5/133 (3,8%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,23; 2,56] p=0,6599	0,77 [0,24; 2,46] p=0,6602	-1,10% [-6,10%; 3,90%] p=0,6606	0,76 [0,23; 2,48] p=0,6449
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9999								
≤65 kg	0/82 (0,0%)	NA [NA; NA]	9/113 (8,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,00% [-13,00%; -3,00%] p=0,0018	NA [NA; NA] p=0,9927
>65 bis 85 kg	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,20; 2,29] p=0,5384	0,69 [0,22; 2,23] p=0,5400	-1,30% [-5,30%; 2,80%] p=0,5439	0,69 [0,21; 2,27] p=0,5461
>85 kg	3/95 (3,2%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,15; 3,19] p=0,6367	0,70 [0,16; 3,05] p=0,6377	-1,30% [-6,90%; 4,20%] p=0,6374	0,69 [0,15; 3,09] p=0,6299
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4172								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	6/27 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04] p=0,0281	0,14 [0,02; 1,13] p=0,0654	-19,00% [-35,90%; -2,10%] p=0,0273	0,13 [0,02; 1,10] p=0,0610
60 bis <90 ml/min	3/146 (2,1%)	NA [NA; NA]	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,10; 1,56] p=0,1723	0,41 [0,11; 1,55] p=0,1873	-3,00% [-7,30%; 1,30%] p=0,1744	0,40 [0,10; 1,55] p=0,1847

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
≥90 ml/min	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	6/181 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,19; 2,48] p=0,5635	0,69 [0,20; 2,42] p=0,5654	-1,00% [-4,40%; 2,40%] p=0,5614	0,69 [0,19; 2,44] p=0,5636
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4595								
normal	7/309 (2,3%)	NA [NA; NA]	18/300 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,15; 0,88] p=0,0203	0,38 [0,16; 0,89] p=0,0262	-3,70% [-6,90%; -0,60%] p=0,0205	0,37 [0,15; 0,89] p=0,0259
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,52] p=0,9362	1,12 [0,07; 17,34] p=0,9359	0,30% [-5,90%; 6,40%] p=0,9360	1,10 [0,07; 17,52] p=0,9482
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4548								
Europa	6/317 (1,9%)	NA [NA; NA]	16/309 (5,2%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,14; 0,92] p=0,0258	0,37 [0,14; 0,92] p=0,0330	-3,30% [-6,20%; -0,40%] p=0,0259	0,36 [0,14; 0,91] p=0,0312
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,11; 4,65] p=0,7391	0,74 [0,13; 4,20] p=0,7386	-2,00% [-13,70%; 9,70%] p=0,7353	0,76 [0,13; 4,53] p=0,7605

Signifikante SOC und PT –Gesamt UE

Tabelle-49 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamt UE – Signifikante SOC und PT*

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
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	247/351 (70,4%)	1,45 [0,92; 1,97]	188/347 (54,2%)	9,10 [7,29; 10,28]	2,01 [1,47; 2,74] p<0,0001	1,30 [1,15; 1,46] p<0,0001	16,10% [9,10%; 23,20%] p<0,0001	1,65 [1,36; 2,00] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6242								
weiß	229/326 (70,2%)	1,53 [0,92; 2,20]	175/318 (55,0%)	9,04 [7,13; 9,76]	1,93 [1,40; 2,67] p<0,0001	1,28 [1,13; 1,44] p<0,0001	15,20% [7,80%; 22,60%] p<0,0001	1,65 [1,36; 2,01] p<0,0001
andere	18/25 (72,0%)	1,05 [0,72; 8,54]	13/29 (44,8%)	12,22 [0,53; NA]	3,17 [1,01; 9,89] p=0,0461	1,61 [1,00; 2,58] p=0,0491	27,20% [1,90%; 52,40%] p=0,0349	1,89 [0,90; 3,95] p=0,0908
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0738								
Europa	228/317 (71,9%)	1,15 [0,89; 1,77]	165/309 (53,4%)	9,33 [7,62; 10,41]	2,24 [1,60; 3,12] p<0,0001	1,35 [1,19; 1,53] p<0,0001	18,50% [11,10%; 26,00%] p<0,0001	1,77 [1,45; 2,16] p<0,0001
Australien	19/34 (55,9%)	9,46 [0,72; NA]	23/38 (60,5%)	7,39 [4,53; 12,22]	0,83 [0,32; 2,11] p=0,6919	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6912	-4,60% [-27,40%; 18,20%] p=0,6898	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8377

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9122								
normal	217/309 (70,2%)	1,45 [0,92; 2,17]	163/300 (54,3%)	9,10 [7,62; 10,41]	1,98 [1,42; 2,77] p<0,0001	1,29 [1,14; 1,47] p<0,0001	15,90% [8,30%; 23,50%] p<0,0001	1,68 [1,37; 2,06] p<0,0001
beeinträchtigt	30/42 (71,4%)	1,28 [0,72; 4,21]	25/47 (53,2%)	9,76 [0,95; NA]	2,20 [0,91; 5,31] p=0,0788	1,34 [0,97; 1,87] p=0,0794	18,20% [-1,50%; 38,00%] p=0,0704	1,54 [0,90; 2,62] p=0,1144
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3117								
<65 Jahre	182/258 (70,5%)	1,63 [0,92; 3,45]	146/260 (56,2%)	8,57 [5,75; 9,72]	1,87 [1,30; 2,69] p=0,0007	1,26 [1,10; 1,44] p=0,0008	14,40% [6,20%; 22,60%] p=0,0006	1,58 [1,27; 1,97] p<0,0001
≥65 Jahre	65/93 (69,9%)	1,28 [0,72; 1,87]	42/87 (48,3%)	9,82 [7,62; NA]	2,49 [1,35; 4,58] p=0,0032	1,45 [1,12; 1,87] p=0,0045	21,60% [7,60%; 35,70%] p=0,0026	1,95 [1,32; 2,88] p=0,0008
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5976								
Standardrisiko	182/262 (69,5%)	1,68 [0,95; 3,94]	139/262 (53,1%)	9,33 [6,64; 10,64]	2,01 [1,41; 2,88] p=0,0001	1,31 [1,14; 1,50] p=0,0002	16,40% [8,20%; 24,60%] p<0,0001	1,62 [1,30; 2,03] p<0,0001
Hochrisiko	55/74 (74,3%)	0,72 [0,59; 1,41]	43/75 (57,3%)	9,04 [5,16; 11,99]	2,15 [1,08; 4,31] p=0,0294	1,30 [1,02; 1,64] p=0,0316	17,00% [2,00%; 32,00%] p=0,0262	1,87 [1,25; 2,80] p=0,0023
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	2,79 [0,49; NA]	6/10 (60,0%)	7,79 [0,26; NA]	1,33 [0,25; 7,01] p=0,7389	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7390	6,70% [-31,90%; 45,30%] p=0,7351	1,28 [0,46; 3,54] p=0,6342

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6540								
ECOG-PS 0	150/218 (68,8%)	1,64 [0,95; 4,50]	113/224 (50,4%)	9,72 [7,79; 11,73]	2,17 [1,47; 3,19] p<0,0001	1,36 [1,17; 1,60] p=0,0001	18,40% [9,40%; 27,30%] p<0,0001	1,75 [1,37; 2,23] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	97/133 (72,9%)	0,92 [0,72; 1,97]	75/123 (61,0%)	7,92 [2,66; 9,69]	1,72 [1,02; 2,92] p=0,0422	1,20 [1,00; 1,43] p=0,0452	12,00% [0,50%; 23,40%] p=0,0409	1,51 [1,12; 2,05] p=0,0074
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3872								
50 bis <65 Jahre	146/205 (71,2%)	1,38 [0,76; 3,45]	120/207 (58,0%)	7,39 [5,16; 9,56]	1,79 [1,19; 2,70] p=0,0050	1,23 [1,06; 1,42] p=0,0054	13,20% [4,10%; 22,40%] p=0,0045	1,50 [1,17; 1,91] p=0,0011
≥65 Jahre	65/93 (69,9%)	1,28 [0,72; 1,87]	42/87 (48,3%)	9,82 [7,62; NA]	2,49 [1,35; 4,58] p=0,0032	1,45 [1,12; 1,87] p=0,0045	21,60% [7,60%; 35,70%] p=0,0026	1,95 [1,32; 2,88] p=0,0008
<50 Jahre	36/53 (67,9%)	1,84 [0,72; 5,68]	26/53 (49,1%)	10,48 [7,79; NA]	2,20 [1,00; 4,84] p=0,0498	1,39 [0,99; 1,93] p=0,0539	18,90% [0,50%; 37,30%] p=0,0446	2,00 [1,20; 3,35] p=0,0081
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8934								
IgG	145/202 (71,8%)	1,50 [0,72; 2,20]	96/181 (53,0%)	9,23 [7,39; 11,66]	2,25 [1,48; 3,44] p=0,0002	1,35 [1,15; 1,59] p=0,0003	18,70% [9,20%; 28,30%] p=0,0001	1,75 [1,35; 2,27] p<0,0001
Nicht-IgG	55/76 (72,4%)	0,95 [0,72; 3,25]	54/94 (57,4%)	7,62 [2,83; 11,99]	1,94 [1,01; 3,71] p=0,0444	1,26 [1,01; 1,57] p=0,0421	14,90% [0,70%; 29,10%] p=0,0391	1,62 [1,11; 2,37] p=0,0118

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2446								
männlich	140/209 (67,0%)	1,64 [0,95; 3,48]	98/202 (48,5%)	10,41 [8,35; NA]	2,15 [1,45; 3,21] p=0,0002	1,38 [1,16; 1,64] p=0,0002	18,50% [9,10%; 27,90%] p=0,0001	1,82 [1,40; 2,35] p<0,0001
weiblich	107/142 (75,4%)	0,95 [0,72; 1,87]	90/145 (62,1%)	5,75 [3,22; 9,10]	1,87 [1,12; 3,10] p=0,0155	1,21 [1,04; 1,42] p=0,0163	13,30% [2,70%; 23,90%] p=0,0142	1,50 [1,13; 1,99] p=0,0047
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0087								
Stadium I	112/183 (61,2%)	4,27 [1,64; 8,41]	99/176 (56,3%)	9,33 [7,79; 10,41]	1,23 [0,81; 1,87] p=0,3413	1,09 [0,91; 1,29] p=0,3419	5,00% [-5,20%; 15,10%] p=0,3402	1,29 [0,98; 1,70] p=0,0646
Stadium II	89/114 (78,1%)	0,72 [0,72; 1,28]	57/121 (47,1%)	11,99 [5,58; NA]	4,00 [2,26; 7,06] p<0,0001	1,66 [1,34; 2,05] p<0,0001	31,00% [19,30%; 42,70%] p<0,0001	2,42 [1,73; 3,38] p<0,0001
Stadium III	46/54 (85,2%)	0,61 [0,49; 1,64]	32/49 (65,3%)	2,66 [0,53; 9,72]	3,06 [1,18; 7,93] p=0,0194	1,30 [1,03; 1,65] p=0,0250	19,90% [3,50%; 36,20%] p=0,0172	1,65 [1,04; 2,59] p=0,0316
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9075								
>65 bis 85 kg	123/174 (70,7%)	1,33 [0,72; 3,45]	79/145 (54,5%)	9,23 [5,45; 11,73]	2,02 [1,27; 3,20] p=0,0028	1,30 [1,09; 1,55] p=0,0039	16,20% [5,70%; 26,80%] p=0,0026	1,67 [1,25; 2,22] p=0,0004
≤65 kg	64/82 (78,0%)	0,81 [0,72; 1,64]	72/113 (63,7%)	7,16 [4,67; 9,10]	2,02 [1,06; 3,87] p=0,0319	1,23 [1,02; 1,47] p=0,0275	14,30% [1,70%; 26,90%] p=0,0258	1,75 [1,25; 2,46] p=0,0013

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	60/95 (63,2%)	2,33 [0,95; 9,04]	37/89 (41,6%)	NA [9,04; NA]	2,41 [1,33; 4,36] p=0,0035	1,52 [1,14; 2,03] p=0,0047	21,60% [7,50%; 35,70%] p=0,0027	1,82 [1,21; 2,75] p=0,0043
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6388								
60 bis <90 ml/min	111/146 (76,0%)	0,72 [0,72; 1,41]	78/139 (56,1%)	8,05 [5,22; 9,76]	2,48 [1,50; 4,12] p=0,0004	1,35 [1,14; 1,61] p=0,0006	19,90% [9,10%; 30,70%] p=0,0003	1,81 [1,35; 2,42] p<0,0001
≥90 ml/min	111/174 (63,8%)	2,50 [1,45; 6,08]	92/181 (50,8%)	10,38 [8,15; NA]	1,70 [1,11; 2,61] p=0,0137	1,25 [1,05; 1,50] p=0,0143	13,00% [2,80%; 23,20%] p=0,0127	1,55 [1,17; 2,05] p=0,0020
<60 ml/min	25/31 (80,6%)	0,72 [0,49; 3,48]	18/27 (66,7%)	5,65 [0,95; 11,99]	2,08 [0,63; 6,90] p=0,2293	1,21 [0,88; 1,66] p=0,2401	14,00% [-8,60%; 36,60%] p=0,2249	1,63 [0,88; 3,02] p=0,1229
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE)								
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	124/351 (35,3%)	NA [NA; NA]	93/347 (26,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [1,08; 2,06] p=0,0155	1,32 [1,05; 1,65] p=0,0162	8,50% [1,70%; 15,30%] p=0,0148	1,38 [1,05; 1,81] p=0,0186
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3243								
weiß	115/326 (35,3%)	NA [NA; NA]	82/318 (25,8%)	NA [NA; NA]	1,57 [1,12; 2,20] p=0,0090	1,37 [1,08; 1,74] p=0,0097	9,50% [2,40%; 16,60%] p=0,0085	1,45 [1,09; 1,92] p=0,0107
andere	9/25 (36,0%)	NA [2,79; NA]	11/29 (37,9%)	NA [0,95; NA]	0,92 [0,30; 2,79] p=0,8846	0,95 [0,47; 1,91] p=0,8837	-1,90% [-27,70%;]	0,91 [0,38; 2,19] p=0,8269

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
							23,90%] p=0,8834	
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,6882								
Europa	109/317 (34,4%)	NA [NA; NA]	78/309 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,55 [1,10; 2,19] p=0,0125	1,36 [1,07; 1,74] p=0,0133	9,10% [2,00%; 16,30%] p=0,0119	1,43 [1,07; 1,91] p=0,0165
Australien	15/34 (44,1%)	NA [0,49; NA]	15/38 (39,5%)	NA [2,00; NA]	1,21 [0,47; 3,10] p=0,6919	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6897	4,60% [-18,20%; 27,40%] p=0,6898	1,21 [0,59; 2,48] p=0,5990
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5689								
normal	108/309 (35,0%)	NA [NA; NA]	77/300 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,10; 2,21] p=0,0128	1,36 [1,06; 1,74] p=0,0137	9,30% [2,00%; 16,50%] p=0,0122	1,43 [1,07; 1,92] p=0,0159
beeinträchtigt	16/42 (38,1%)	NA [3,25; NA]	16/47 (34,0%)	NA [7,29; NA]	1,19 [0,50; 2,84] p=0,6925	1,12 [0,64; 1,95] p=0,6907	4,10% [-15,90%; 24,00%] p=0,6910	1,15 [0,57; 2,30] p=0,6919
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9806								
<65 Jahre	91/258 (35,3%)	NA [NA; NA]	70/260 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [1,02; 2,15] p=0,0403	1,31 [1,01; 1,70] p=0,0415	8,30% [0,40%; 16,30%] p=0,0394	1,38 [1,01; 1,88] p=0,0436
≥65 Jahre	33/93 (35,5%)	NA [NA; NA]	23/87 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,81; 2,90] p=0,1914	1,34 [0,86; 2,09] p=0,1948	9,00% [-4,40%; 22,50%] p=0,1868	1,39 [0,82; 2,37] p=0,2237
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9278								

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
Standardrisiko	93/262 (35,5%)	NA [NA; NA]	68/262 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [1,08; 2,28] p=0,0180	1,37 [1,05; 1,78] p=0,0190	9,50% [1,70%; 17,40%] p=0,0173	1,42 [1,04; 1,94] p=0,0289
Hochrisiko	28/74 (37,8%)	NA [3,81; NA]	23/75 (30,7%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,70; 2,71] p=0,3579	1,23 [0,79; 1,93] p=0,3584	7,20% [-8,00%; 22,40%] p=0,3551	1,37 [0,79; 2,39] p=0,2593
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [2,27; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,05; NA]	1,00 [0,14; 7,39] p=1,0000	1,00 [0,20; 4,96] p=1,0000	0,00% [-32,00%; 32,00%] p=1,0000	1,03 [0,17; 6,20] p=0,9700
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2592								
ECOG-PS 0	80/218 (36,7%)	NA [NA; NA]	68/224 (30,4%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,90; 1,98] p=0,1584	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1592	6,30% [-2,40%; 15,10%] p=0,1572	1,25 [0,90; 1,72] p=0,1802
ECOG-PS ≥1	44/133 (33,1%)	NA [NA; NA]	25/123 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,10; 3,42] p=0,0218	1,63 [1,06; 2,49] p=0,0248	12,80% [2,10%; 23,50%] p=0,0195	1,75 [1,07; 2,86] p=0,0251
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9685								
50 bis <65 Jahre	72/205 (35,1%)	NA [NA; NA]	55/207 (26,6%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,98; 2,28] p=0,0605	1,32 [0,99; 1,77] p=0,0620	8,60% [-0,30%; 17,40%] p=0,0592	1,41 [0,99; 2,00] p=0,0550
≥65 Jahre	33/93 (35,5%)	NA [NA; NA]	23/87 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,81; 2,90] p=0,1914	1,34 [0,86; 2,09] p=0,1948	9,00% [-4,40%; 22,50%] p=0,1868	1,39 [0,82; 2,37] p=0,2237
<50 Jahre	19/53 (35,8%)	NA [9,33; NA]	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,62; 3,21] p=0,4074	1,27 [0,72; 2,22] p=0,4078	7,50% [-10,20%;	1,29 [0,65; 2,53] p=0,4668

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
							25,30%] p=0,4037	
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0094								
IgG	71/202 (35,1%)	NA [NA; NA]	60/181 (33,1%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,72; 1,67] p=0,6809	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6809	2,00% [-7,50%; 11,50%] p=0,6802	1,10 [0,78; 1,55] p=0,5906
Nicht-IgG	33/76 (43,4%)	NA [3,22; NA]	17/94 (18,1%)	NA [NA; NA]	3,48 [1,74; 6,96] p=0,0003	2,40 [1,46; 3,96] p=0,0006	25,30% [11,70%; 38,90%] p=0,0003	2,69 [1,50; 4,84] p=0,0009
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0021								
männlich	84/209 (40,2%)	NA [NA; NA]	46/202 (22,8%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,48; 3,50] p=0,0001	1,76 [1,30; 2,39] p=0,0002	17,40% [8,60%; 26,20%] p=0,0001	1,98 [1,38; 2,84] p=0,0002
weiblich	40/142 (28,2%)	NA [NA; NA]	47/145 (32,4%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,49; 1,35] p=0,4349	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4351	-4,20% [-14,90%; 6,40%] p=0,4334	0,83 [0,55; 1,27] p=0,3966
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7620								
Stadium I	70/183 (38,3%)	NA [NA; NA]	54/176 (30,7%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,90; 2,17] p=0,1321	1,25 [0,93; 1,66] p=0,1340	7,60% [-2,20%; 17,40%] p=0,1300	1,33 [0,93; 1,90] p=0,1164
Stadium II	38/114 (33,3%)	NA [NA; NA]	31/121 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,83; 2,55] p=0,1954	1,30 [0,87; 1,94] p=0,1966	7,70% [-3,90%; 19,30%] p=0,1938	1,34 [0,83; 2,15] p=0,2257
Stadium III	16/54 (29,6%)	NA [NA; NA]	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,83; 5,62] p=0,1125	1,81 [0,85; 3,86] p=0,1221	13,30% [-2,70%;]	1,86 [0,80; 4,34] p=0,1525

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
							29,30%] p=0,1028	
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7108								
>65 bis 85 kg	60/174 (34,5%)	NA [NA; NA]	39/145 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,88; 2,32] p=0,1454	1,28 [0,92; 1,80] p=0,1491	7,60% [-2,50%; 17,70%] p=0,1409	1,34 [0,89; 2,00] p=0,1594
>85 kg	39/95 (41,1%)	NA [8,74; NA]	25/89 (28,1%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,96; 3,31] p=0,0658	1,46 [0,97; 2,20] p=0,0701	13,00% [-0,60%; 26,60%] p=0,0618	1,60 [0,97; 2,65] p=0,0648
≤65 kg	25/82 (30,5%)	NA [NA; NA]	29/113 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,68; 2,39] p=0,4586	1,19 [0,76; 1,87] p=0,4562	4,80% [-8,00%; 17,60%] p=0,4605	1,17 [0,68; 2,00] p=0,5684
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5040								
≥90 ml/min	60/174 (34,5%)	NA [NA; NA]	52/181 (28,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,83; 2,04] p=0,2442	1,20 [0,88; 1,63] p=0,2447	5,80% [-3,90%; 15,40%] p=0,2431	1,25 [0,87; 1,82] p=0,2306
60 bis <90 ml/min	55/146 (37,7%)	NA [NA; NA]	34/139 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,12; 3,11] p=0,0163	1,54 [1,08; 2,21] p=0,0184	13,20% [2,60%; 23,80%] p=0,0148	1,67 [1,09; 2,57] p=0,0182
<60 ml/min	9/31 (29,0%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,37; 3,72] p=0,7935	1,12 [0,48; 2,60] p=0,7923	3,10% [-19,90%; 26,10%] p=0,7911	1,02 [0,38; 2,75] p=0,9621
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE)								
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								

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	43/351 (12,3%)	NA [NA; NA]	25/347 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,08; 3,03] p=0,0237	1,70 [1,07; 2,72] p=0,0258	5,10% [0,70%; 9,50%] p=0,0231	1,74 [1,06; 2,85] p=0,0274
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9831								
weiß	40/326 (12,3%)	NA [NA; NA]	25/318 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,97; 2,77] p=0,0636	1,56 [0,97; 2,51] p=0,0664	4,40% [-0,20%; 9,00%] p=0,0620	1,58 [0,96; 2,61] p=0,0710
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,00% [-0,70%; 24,70%] p=0,0648	NA [NA; NA] NA
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7866								
Europa	38/317 (12,0%)	NA [NA; NA]	21/309 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,07; 3,26] p=0,0264	1,76 [1,06; 2,94] p=0,0290	5,20% [0,60%; 9,70%] p=0,0252	1,79 [1,05; 3,06] p=0,0317
Australien	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,36; 5,97] p=0,5950	1,40 [0,41; 4,78] p=0,5944	4,20% [-11,20%; 19,60%] p=0,5946	1,46 [0,39; 5,44] p=0,5728
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5697								
normal	40/309 (12,9%)	NA [NA; NA]	22/300 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,09; 3,25] p=0,0222	1,76 [1,08; 2,90] p=0,0246	5,60% [0,80%; 10,40%] p=0,0210	1,81 [1,07; 3,04] p=0,0255
beeinträchtigt	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,21; 5,92] p=0,8871	1,12 [0,24; 5,25] p=0,8866	0,80% [-9,70%; 11,20%] p=0,8868	1,12 [0,23; 5,55] p=0,8898
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6367								

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
<65 Jahre	30/258 (11,6%)	NA [NA; NA]	19/260 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,91; 3,05] p=0,0933	1,59 [0,92; 2,75] p=0,0968	4,30% [-0,70%; 9,40%] p=0,0923	1,61 [0,91; 2,87] p=0,1032
≥65 Jahre	13/93 (14,0%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,80; 6,06] p=0,1233	2,03 [0,81; 5,10] p=0,1332	7,10% [-1,80%; 15,90%] p=0,1161	2,11 [0,80; 5,54] p=0,1310
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,0689								
Standardrisiko	32/262 (12,2%)	NA [NA; NA]	22/262 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,86; 2,69] p=0,1511	1,46 [0,87; 2,44] p=0,1539	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1499	1,46 [0,85; 2,51] p=0,1721
Hochrisiko	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	11,56 [1,44; 92,80] p=0,0046	10,14 [1,33; 77,20] p=0,0254	12,20% [4,00%; 20,40%] p=0,0036	10,78 [1,38; 84,24] p=0,0234
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,10; NA]	0,29 [0,02; 3,67] p=0,3248	0,33 [0,04; 3,21] p=0,3414	-13,30% [-41,20%; 14,50%] p=0,3475	0,27 [0,02; 3,01] p=0,2868
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2355								
ECOG-PS 0	26/218 (11,9%)	NA [NA; NA]	19/224 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,78; 2,73] p=0,2317	1,41 [0,80; 2,46] p=0,2341	3,40% [-2,20%; 9,10%] p=0,2314	1,41 [0,78; 2,55] p=0,2538
ECOG-PS ≥1	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,09; 7,50] p=0,0274	2,62 [1,07; 6,43] p=0,0355	7,90% [1,10%; 14,70%] p=0,0234	2,74 [1,08; 6,94] p=0,0341
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4605								

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
50 bis <65 Jahre	25/205 (12,2%)	NA [NA; NA]	18/207 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,77; 2,76] p=0,2460	1,40 [0,79; 2,49] p=0,2484	3,50% [-2,40%; 9,40%] p=0,2449	1,41 [0,77; 2,59] p=0,2624
≥65 Jahre	13/93 (14,0%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,80; 6,06] p=0,1233	2,03 [0,81; 5,10] p=0,1332	7,10% [-1,80%; 15,90%] p=0,1161	2,11 [0,80; 5,54] p=0,1310
<50 Jahre	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	5,42 [0,61; 48,04] p=0,0943	5,00 [0,60; 41,37] p=0,1355	7,50% [-1,10%; 16,20%] p=0,0883	5,02 [0,59; 42,99] p=0,1407
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6786								
IgG	24/202 (11,9%)	NA [NA; NA]	13/181 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,86; 3,53] p=0,1207	1,65 [0,87; 3,15] p=0,1258	4,70% [-1,10%; 10,50%] p=0,1145	1,66 [0,85; 3,27] p=0,1391
Nicht-IgG	10/76 (13,2%)	NA [NA; NA]	6/94 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,77; 6,42] p=0,1337	2,06 [0,79; 5,42] p=0,1421	6,80% [-2,30%; 15,80%] p=0,1430	2,13 [0,77; 5,85] p=0,1441
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2217								
männlich	32/209 (15,3%)	NA [NA; NA]	15/202 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,25 [1,18; 4,30] p=0,0121	2,06 [1,15; 3,69] p=0,0148	7,90% [1,80%; 14,00%] p=0,0110	2,15 [1,16; 3,97] p=0,0145
weiblich	11/142 (7,7%)	NA [NA; NA]	10/145 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,47; 2,76] p=0,7826	1,12 [0,49; 2,56] p=0,7823	0,80% [-5,20%; 6,90%] p=0,7823	1,11 [0,47; 2,61] p=0,8152
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8999								

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 I	16/183 (8,7%)	NA [NA; NA]	9/176 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,76; 4,14] p=0,1774	1,71 [0,78; 3,77] p=0,1833	3,60% [-1,60%; 8,90%] p=0,1737	1,72 [0,76; 3,90] p=0,1919
Stadium II	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,72; 3,69] p=0,2359	1,54 [0,75; 3,18] p=0,2396	4,90% [-3,20%; 13,10%] p=0,2361	1,56 [0,72; 3,35] p=0,2591
Stadium III	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,72; 7,02] p=0,1569	2,00 [0,75; 5,34] p=0,1685	10,20% [-3,50%; 23,80%] p=0,1453	2,13 [0,74; 6,15] p=0,1596
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8595								
>65 bis 85 kg	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,86; 4,46] p=0,1024	1,85 [0,87; 3,94] p=0,1098	5,30% [-0,90%; 11,40%] p=0,0922	1,93 [0,88; 4,23] p=0,1028
>85 kg	15/95 (15,8%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,76; 4,73] p=0,1645	1,76 [0,78; 3,94] p=0,1717	6,80% [-2,60%; 16,20%] p=0,1579	1,77 [0,75; 4,18] p=0,1907
≤65 kg	8/82 (9,8%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,51; 3,95] p=0,5025	1,38 [0,54; 3,52] p=0,5027	2,70% [-5,30%; 10,70%] p=0,5107	1,35 [0,51; 3,61] p=0,5431
SOC Herzerkrankungen (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3161								
60 bis <90 ml/min	22/146 (15,1%)	NA [NA; NA]	8/139 (5,8%)	NA [NA; NA]	2,90 [1,25; 6,77] p=0,0106	2,62 [1,21; 5,68] p=0,0149	9,30% [2,30%; 16,30%] p=0,0089	2,72 [1,21; 6,11] p=0,0153
≥90 ml/min	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	13/181 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,61; 2,81] p=0,4894	1,28 [0,64; 2,58] p=0,4901	2,00% [-3,70%; 7,70%] p=0,4901	1,29 [0,62; 2,69] p=0,4932

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
							7,70% p=0,4894	
<60 ml/min	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,27; 4,62] p=0,8913	1,09 [0,33; 3,65] p=0,8904	1,30% [-17,30%; 19,90%] p=0,8900	1,00 [0,27; 3,74] p=0,9983
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE)								
Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	177/351 (50,4%)	9,69 [8,31; NA]	99/347 (28,5%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,87; 3,52] p<0,0001	1,76 [1,45; 2,14] p<0,0001	21,80% [14,80%; 28,80%] p<0,0001	2,21 [1,72; 2,83] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4394								
weiß	163/326 (50,0%)	9,69 [8,41; NA]	92/318 (28,9%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,77; 3,40] p<0,0001	1,73 [1,41; 2,12] p<0,0001	21,10% [13,70%; 28,40%] p<0,0001	2,15 [1,66; 2,77] p<0,0001
andere	14/25 (56,0%)	9,04 [0,72; 11,01]	7/29 (24,1%)	NA [9,92; NA]	4,00 [1,25; 12,77] p=0,0177	2,32 [1,11; 4,83] p=0,0244	31,90% [6,90%; 56,80%] p=0,0122	3,01 [1,20; 7,53] p=0,0186
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3541								
Europa	164/317 (51,7%)	9,27 [2,92; 11,56]	89/309 (28,8%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,90; 3,69] p<0,0001	1,80 [1,46; 2,21] p<0,0001	22,90% [15,50%; 30,40%] p<0,0001	2,27 [1,75; 2,94] p<0,0001
Australien	13/34 (38,2%)	NA [8,77; NA]	10/38 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,64; 4,71] p=0,2822	1,45 [0,73; 2,88] p=0,2832	11,90% [-9,60%; 33,40%] p=0,2775	1,49 [0,65; 3,41] p=0,3411
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4861								

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
normal	153/309 (49,5%)	9,69 [8,41; NA]	86/300 (28,7%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,75; 3,41] p<0,0001	1,73 [1,40; 2,13] p<0,0001	20,80% [13,30%; 28,40%] p<0,0001	2,14 [1,64; 2,79] p<0,0001
beeinträchtigt	24/42 (57,1%)	8,54 [0,92; NA]	13/47 (27,7%)	NA [NA; NA]	3,49 [1,44; 8,44] p=0,0051	2,07 [1,21; 3,52] p=0,0074	29,50% [9,80%; 49,20%] p=0,0033	2,63 [1,34; 5,19] p=0,0052
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1870								
<65 Jahre	134/258 (51,9%)	9,20 [5,52; NA]	83/260 (31,9%)	NA [NA; NA]	2,31 [1,61; 3,29] p<0,0001	1,63 [1,31; 2,01] p<0,0001	20,00% [11,70%; 28,30%] p<0,0001	2,01 [1,53; 2,65] p<0,0001
≥65 Jahre	43/93 (46,2%)	11,01 [8,48; NA]	16/87 (18,4%)	NA [11,99; NA]	3,82 [1,94; 7,52] p<0,0001	2,51 [1,53; 4,12] p=0,0003	27,80% [14,80%; 40,80%] p<0,0001	3,21 [1,81; 5,71] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4925								
Standardrisiko	131/262 (50,0%)	9,69 [8,54; NA]	67/262 (25,6%)	NA [NA; NA]	2,91 [2,01; 4,21] p<0,0001	1,96 [1,54; 2,48] p<0,0001	24,40% [16,40%; 32,50%] p<0,0001	2,40 [1,79; 3,23] p<0,0001
Hochrisiko	40/74 (54,1%)	8,31 [0,95; NA]	28/75 (37,3%)	NA [10,28; NA]	1,98 [1,03; 3,80] p=0,0412	1,45 [1,01; 2,08] p=0,0443	16,70% [0,90%; 32,50%] p=0,0377	1,91 [1,18; 3,11] p=0,0090
Unbestimmt	6/15 (40,0%)	NA [0,69; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,92; NA]	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,66] p=1,0000	0,00% [-39,20%; 39,20%] p=1,0000	1,21 [0,34; 4,30] p=0,7669
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5104								

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 0	107/218 (49,1%)	9,79 [8,54; NA]	57/224 (25,4%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,89; 4,22] p<0,0001	1,93 [1,49; 2,51] p<0,0001	23,60% [14,90%; 32,40%] p<0,0001	2,37 [1,71; 3,27] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	70/133 (52,6%)	8,54 [1,71; NA]	42/123 (34,1%)	NA [10,64; NA]	2,14 [1,29; 3,55] p=0,0029	1,54 [1,15; 2,07] p=0,0039	18,50% [6,60%; 30,40%] p=0,0024	1,95 [1,33; 2,86] p=0,0007
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4024								
50 bis <65 Jahre	111/205 (54,1%)	8,54 [2,79; NA]	70/207 (33,8%)	NA [11,73; NA]	2,31 [1,55; 3,44] p<0,0001	1,60 [1,27; 2,01] p<0,0001	20,30% [10,90%; 29,70%] p<0,0001	1,98 [1,46; 2,67] p<0,0001
≥65 Jahre	43/93 (46,2%)	11,01 [8,48; NA]	16/87 (18,4%)	NA [11,99; NA]	3,82 [1,94; 7,52] p<0,0001	2,51 [1,53; 4,12] p=0,0003	27,80% [14,80%; 40,80%] p<0,0001	3,21 [1,81; 5,71] p<0,0001
<50 Jahre	23/53 (43,4%)	11,40 [1,84; NA]	13/53 (24,5%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,03; 5,40] p=0,0412	1,77 [1,01; 3,11] p=0,0472	18,90% [1,20%; 36,50%] p=0,0364	2,19 [1,11; 4,33] p=0,0245
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0221								
IgG	102/202 (50,5%)	9,69 [2,79; NA]	43/181 (23,8%)	NA [NA; NA]	3,27 [2,11; 5,08] p<0,0001	2,13 [1,58; 2,85] p<0,0001	26,70% [17,50%; 36,00%] p<0,0001	2,77 [1,94; 3,96] p<0,0001
Nicht-IgG	39/76 (51,3%)	9,43 [1,87; NA]	38/94 (40,4%)	11,99 [9,76; NA]	1,55 [0,84; 2,86] p=0,1573	1,27 [0,91; 1,76] p=0,1552	10,90% [-4,10%; 25,90%] p=0,1545	1,41 [0,90; 2,21] p=0,1298
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2355								

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	100/209 (47,8%)	10,97 [8,54; NA]	48/202 (23,8%)	NA [NA; NA]	2,94 [1,93; 4,49] p<0,0001	2,01 [1,51; 2,68] p<0,0001	24,10% [15,10%; 33,00%] p<0,0001	2,55 [1,80; 3,60] p<0,0001
weiblich	77/142 (54,2%)	8,31 [1,05; NA]	51/145 (35,2%)	NA [11,99; NA]	2,18 [1,36; 3,51] p=0,0012	1,54 [1,18; 2,02] p=0,0015	19,10% [7,80%; 30,30%] p=0,0009	1,91 [1,34; 2,72] p=0,0004
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4024								
Stadium I	79/183 (43,2%)	11,56 [9,69; NA]	47/176 (26,7%)	NA [NA; NA]	2,08 [1,34; 3,25] p=0,0011	1,62 [1,20; 2,17] p=0,0015	16,50% [6,80%; 26,20%] p=0,0009	1,91 [1,33; 2,75] p=0,0004
Stadium II	66/114 (57,9%)	5,24 [0,95; 9,69]	34/121 (28,1%)	NA [11,99; NA]	3,52 [2,04; 6,06] p<0,0001	2,06 [1,49; 2,85] p<0,0001	29,80% [17,70%; 41,90%] p<0,0001	2,74 [1,81; 4,15] p<0,0001
Stadium III	32/54 (59,3%)	1,84 [0,72; NA]	18/49 (36,7%)	NA [9,30; NA]	2,50 [1,13; 5,55] p=0,0230	1,61 [1,05; 2,48] p=0,0289	22,50% [3,70%; 41,30%] p=0,0189	2,11 [1,18; 3,78] p=0,0115
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1643								
>65 bis 85 kg	81/174 (46,6%)	10,97 [8,41; NA]	44/145 (30,3%)	NA [11,73; NA]	2,00 [1,26; 3,17] p=0,0032	1,53 [1,14; 2,06] p=0,0043	16,20% [5,70%; 26,70%] p=0,0026	1,87 [1,29; 2,70] p=0,0009
≤65 kg	51/82 (62,2%)	1,71 [0,76; 9,23]	41/113 (36,3%)	NA [11,99; NA]	2,89 [1,60; 5,20] p=0,0004	1,71 [1,27; 2,31] p=0,0004	25,90% [12,20%; 39,70%] p=0,0002	2,39 [1,58; 3,62] p<0,0001
>85 kg	45/95 (47,4%)	11,56 [8,48; NA]	14/89 (15,7%)	NA [NA; NA]	4,82 [2,40; 9,69] p<0,0001	3,01 [1,78; 5,09] p<0,0001	31,60% [19,10%;]	3,72 [2,04; 6,78] p<0,0001

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
							44,20%] p<0,0001	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7957								
60 bis <90 ml/min	84/146 (57,5%)	8,54 [1,97; 9,69]	43/139 (30,9%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,86; 4,92] p<0,0001	1,86 [1,40; 2,47] p<0,0001	26,60% [15,50%; 37,70%] p<0,0001	2,38 [1,64; 3,44] p<0,0001
≥90 ml/min	77/174 (44,3%)	11,56 [9,23; NA]	46/181 (25,4%)	NA [NA; NA]	2,33 [1,49; 3,65] p=0,0002	1,74 [1,29; 2,35] p=0,0003	18,80% [9,10%; 28,60%] p=0,0001	2,12 [1,47; 3,05] p<0,0001
<60 ml/min	16/31 (51,6%)	9,43 [0,72; NA]	10/27 (37,0%)	11,99 [7,10; 11,99]	1,81 [0,63; 5,19] p=0,2697	1,39 [0,77; 2,54] p=0,2770	14,60% [-10,70%; 39,90%] p=0,2592	1,75 [0,79; 3,87] p=0,1669
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	144/351 (41,0%)	13,37 [11,01; NA]	91/347 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,42; 2,68] p<0,0001	1,57 [1,26; 1,95] p<0,0001	14,80% [7,90%; 21,80%] p<0,0001	1,71 [1,31; 2,22] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8068								
weiß	134/326 (41,1%)	13,37 [11,01; NA]	84/318 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,39; 2,71] p<0,0001	1,56 [1,24; 1,95] p=0,0001	14,70% [7,50%; 21,90%] p<0,0001	1,71 [1,30; 2,25] p=0,0001
andere	10/25 (40,0%)	NA [1,45; NA]	7/29 (24,1%)	12,22 [10,38; NA]	2,10 [0,65; 6,74] p=0,2151	1,66 [0,74; 3,70] p=0,2183	15,90% [-8,90%; 40,60%] p=0,2086	1,95 [0,74; 5,15] p=0,1752
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1728								

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
Europa	131/317 (41,3%)	13,37 [11,01; NA]	76/309 (24,6%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,53; 3,04] p<0,0001	1,68 [1,33; 2,13] p<0,0001	16,70% [9,50%; 24,00%] p<0,0001	1,85 [1,40; 2,46] p<0,0001
Australien	13/34 (38,2%)	NA [9,46; NA]	15/38 (39,5%)	12,22 [9,13; NA]	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9149	0,97 [0,54; 1,73] p=0,9144	-1,20% [-23,80%; 21,30%] p=0,9143	1,10 [0,51; 2,36] p=0,8045
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5225								
normal	125/309 (40,5%)	13,37 [11,01; NA]	80/300 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,33; 2,63] p=0,0003	1,52 [1,20; 1,91] p=0,0004	13,80% [6,40%; 21,20%] p=0,0003	1,67 [1,26; 2,21] p=0,0003
beeinträchtigt	19/42 (45,2%)	NA [4,21; NA]	11/47 (23,4%)	NA [10,64; NA]	2,70 [1,09; 6,71] p=0,0305	1,93 [1,04; 3,58] p=0,0357	21,80% [2,50%; 41,10%] p=0,0267	2,13 [1,01; 4,47] p=0,0469
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0934								
<65 Jahre	96/258 (37,2%)	NA [11,76; NA]	69/260 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,13; 2,38] p=0,0092	1,40 [1,08; 1,81] p=0,0099	10,70% [2,70%; 18,60%] p=0,0087	1,50 [1,10; 2,05] p=0,0097
≥65 Jahre	48/93 (51,6%)	9,92 [1,64; 14,52]	22/87 (25,3%)	NA [11,66; NA]	3,15 [1,68; 5,93] p=0,0003	2,04 [1,35; 3,08] p=0,0007	26,30% [12,70%; 40,00%] p=0,0002	2,48 [1,50; 4,12] p=0,0004
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1890								
Standardrisiko	104/262 (39,7%)	13,37 [11,11; NA]	68/262 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,30; 2,72] p=0,0008	1,53 [1,19; 1,97] p=0,0010	13,70% [5,80%; 21,70%] p=0,0007	1,63 [1,20; 2,21] p=0,0018

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	37/74 (50,0%)	10,15 [2,79; NA]	20/75 (26,7%)	NA [11,99; NA]	2,75 [1,39; 5,46] p=0,0035	1,88 [1,21; 2,91] p=0,0050	23,30% [8,20%; 38,50%] p=0,0026	2,35 [1,36; 4,07] p=0,0021
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [8,54; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,49; NA]	0,58 [0,09; 3,72] p=0,5741	0,67 [0,17; 2,67] p=0,5664	-10,00% [-44,90%; 24,90%] p=0,5741	0,52 [0,10; 2,64] p=0,4333
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6708								
ECOG-PS 0	80/218 (36,7%)	13,37 [11,76; NA]	52/224 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,27; 2,90] p=0,0020	1,58 [1,18; 2,12] p=0,0024	13,50% [5,00%; 21,90%] p=0,0018	1,66 [1,17; 2,35] p=0,0047
ECOG-PS ≥1	64/133 (48,1%)	10,12 [8,54; NA]	39/123 (31,7%)	NA [12,22; NA]	2,00 [1,20; 3,33] p=0,0076	1,52 [1,11; 2,08] p=0,0091	16,40% [4,60%; 28,20%] p=0,0065	1,82 [1,22; 2,71] p=0,0034
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1580								
50 bis <65 Jahre	80/205 (39,0%)	NA [10,51; NA]	60/207 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [1,04; 2,37] p=0,0317	1,35 [1,02; 1,77] p=0,0330	10,00% [0,90%; 19,10%] p=0,0306	1,41 [1,01; 1,97] p=0,0438
≥65 Jahre	48/93 (51,6%)	9,92 [1,64; 14,52]	22/87 (25,3%)	NA [11,66; NA]	3,15 [1,68; 5,93] p=0,0003	2,04 [1,35; 3,08] p=0,0007	26,30% [12,70%; 40,00%] p=0,0002	2,48 [1,50; 4,12] p=0,0004
<50 Jahre	16/53 (30,2%)	NA [11,01; NA]	9/53 (17,0%)	NA [12,22; NA]	2,11 [0,84; 5,34] p=0,1109	1,78 [0,86; 3,66] p=0,1185	13,20% [-2,80%; 29,20%] p=0,1050	2,03 [0,90; 4,61] p=0,0896
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3806								

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
IgG	78/202 (38,6%)	13,37 [11,11; NA]	47/181 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,16; 2,77] p=0,0085	1,49 [1,10; 2,01] p=0,0098	12,60% [3,40%; 21,90%] p=0,0075	1,57 [1,09; 2,26] p=0,0152
Nicht-IgG	32/76 (42,1%)	NA [7,88; NA]	22/94 (23,4%)	NA [11,99; NA]	2,38 [1,23; 4,60] p=0,0094	1,80 [1,15; 2,82] p=0,0107	18,70% [4,70%; 32,70%] p=0,0089	2,06 [1,20; 3,54] p=0,0092
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8705								
männlich	88/209 (42,1%)	13,37 [10,38; NA]	57/202 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,23; 2,79] p=0,0033	1,49 [1,14; 1,96] p=0,0038	13,90% [4,80%; 23,00%] p=0,0029	1,69 [1,21; 2,36] p=0,0020
weiblich	56/142 (39,4%)	14,52 [11,01; NA]	34/145 (23,4%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,28; 3,54] p=0,0036	1,68 [1,18; 2,40] p=0,0044	16,00% [5,40%; 26,60%] p=0,0031	1,78 [1,16; 2,73] p=0,0081
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0658								
Stadium I	62/183 (33,9%)	14,52 [NA; NA]	50/176 (28,4%)	NA [12,22; NA]	1,29 [0,82; 2,02] p=0,2640	1,19 [0,88; 1,63] p=0,2652	5,50% [-4,10%; 15,00%] p=0,2621	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2489
Stadium II	52/114 (45,6%)	13,37 [9,07; NA]	26/121 (21,5%)	NA [11,99; NA]	3,06 [1,73; 5,42] p<0,0001	2,12 [1,43; 3,15] p=0,0002	24,10% [12,40%; 35,80%] p<0,0001	2,39 [1,49; 3,84] p=0,0003
Stadium III	30/54 (55,6%)	8,54 [0,72; NA]	15/49 (30,6%)	NA [10,19; NA]	2,83 [1,26; 6,37] p=0,0112	1,81 [1,12; 2,95] p=0,0159	24,90% [6,40%; 43,40%] p=0,0082	2,10 [1,13; 3,91] p=0,0193
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7916								

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
>65 bis 85 kg	75/174 (43,1%)	14,52 [9,46; NA]	38/145 (26,2%)	NA [12,22; NA]	2,13 [1,32; 3,44] p=0,0017	1,65 [1,19; 2,27] p=0,0025	16,90% [6,60%; 27,20%] p=0,0013	1,84 [1,25; 2,73] p=0,0022
>85 kg	35/95 (36,8%)	13,37 [10,64; 13,37]	19/89 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,11; 4,14] p=0,0214	1,73 [1,07; 2,78] p=0,0252	15,50% [2,60%; 28,40%] p=0,0186	1,86 [1,06; 3,25] p=0,0302
≤65 kg	34/82 (41,5%)	11,76 [9,92; NA]	34/113 (30,1%)	NA [11,66; NA]	1,65 [0,91; 2,98] p=0,1008	1,38 [0,94; 2,02] p=0,0990	11,40% [-2,20%; 25,00%] p=0,1014	1,52 [0,95; 2,45] p=0,0835
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6250								
60 bis <90 ml/min	69/146 (47,3%)	11,76 [9,00; NA]	38/139 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,45; 3,91] p=0,0005	1,73 [1,25; 2,38] p=0,0008	19,90% [8,90%; 30,90%] p=0,0004	1,97 [1,32; 2,92] p=0,0008
≥90 ml/min	58/174 (33,3%)	13,37 [NA; NA]	42/181 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,04; 2,64] p=0,0342	1,44 [1,02; 2,02] p=0,0358	10,10% [0,80%; 19,40%] p=0,0332	1,55 [1,04; 2,31] p=0,0309
<60 ml/min	17/31 (54,8%)	8,54 [1,41; NA]	11/27 (40,7%)	11,99 [9,72; 11,99]	1,77 [0,62; 5,02] p=0,2880	1,35 [0,77; 2,35] p=0,2947	14,10% [-11,40%; 39,60%] p=0,2786	1,50 [0,70; 3,21] p=0,2918
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	24/351 (6,8%)	NA [NA; NA]	10/347 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,17; 5,34] p=0,0153	2,37 [1,15; 4,85] p=0,0187	3,90% [0,80%; 7,10%] p=0,0142	2,40 [1,15; 5,01] p=0,0203
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1577								

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
weiß	22/326 (6,7%)	NA [NA; NA]	7/318 (2,2%)	NA [NA; NA]	3,21 [1,35; 7,64] p=0,0054	3,07 [1,33; 7,08] p=0,0087	4,50% [1,40%; 7,70%] p=0,0049	3,13 [1,34; 7,33] p=0,0086
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,12; 4,92] p=0,7690	0,77 [0,14; 4,26] p=0,7679	-2,30% [-17,70%; 13,00%] p=0,7648	0,76 [0,13; 4,54] p=0,7626
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9872								
Europa	24/317 (7,6%)	NA [NA; NA]	9/309 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,25; 5,97] p=0,0092	2,60 [1,23; 5,50] p=0,0125	4,70% [1,20%; 8,10%] p=0,0084	2,64 [1,23; 5,69] p=0,0129
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3108	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,7466								
normal	21/309 (6,8%)	NA [NA; NA]	9/300 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,06; 5,24] p=0,0306	2,27 [1,05; 4,87] p=0,0360	3,80% [0,40%; 7,20%] p=0,0289	2,30 [1,05; 5,02] p=0,0367
beeinträchtigt	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	3,54 [0,35; 35,40] p=0,2570	3,36 [0,36; 31,05] p=0,2859	5,00% [-3,80%; 13,80%] p=0,2647	3,38 [0,35; 32,51] p=0,2913
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2795								
<65 Jahre	17/258 (6,6%)	NA [NA; NA]	9/260 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,97 [0,86; 4,50] p=0,1034	1,90 [0,86; 4,19] p=0,1100	3,10% [-0,60%; 6,90%] p=0,1026	1,93 [0,86; 4,33] p=0,1112
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,84; 58,11] p=0,0385	6,55 [0,82; 52,14] p=0,0759	6,40% [0,60%; 12,20%] p=0,0315	6,68 [0,82; 54,34] p=0,0755

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8395								
Standardrisiko	18/262 (6,9%)	NA [NA; NA]	9/262 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,91; 4,71] p=0,0756	2,00 [0,92; 4,37] p=0,0822	3,40% [-0,30%; 7,20%] p=0,0744	2,02 [0,91; 4,50] p=0,0842
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,23 [0,46; 38,76] p=0,1690	4,05 [0,46; 35,42] p=0,2056	4,10% [-1,70%; 9,80%] p=0,1665	4,08 [0,46; 36,49] p=0,2087
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0649								
ECOG-PS ≥1	14/133 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/123 (1,6%)	NA [NA; NA]	7,12 [1,58; 32,00] p=0,0034	6,47 [1,50; 27,91] p=0,0122	8,90% [3,20%; 14,60%] p=0,0021	6,68 [1,52; 29,41] p=0,0120
ECOG-PS 0	10/218 (4,6%)	NA [NA; NA]	8/224 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,50; 3,35] p=0,5895	1,28 [0,52; 3,19] p=0,5901	1,00% [-2,70%; 4,70%] p=0,5896	1,29 [0,51; 3,26] p=0,5965
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3743								
50 bis <65 Jahre	14/205 (6,8%)	NA [NA; NA]	6/207 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,46 [0,93; 6,52] p=0,0637	2,36 [0,92; 6,01] p=0,0729	3,90% [-0,20%; 8,10%] p=0,0628	2,38 [0,92; 6,20] p=0,0749
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	1/87 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,00 [0,84; 58,11] p=0,0385	6,55 [0,82; 52,14] p=0,0759	6,40% [0,60%; 12,20%] p=0,0315	6,68 [0,82; 54,34] p=0,0755

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
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,19; 5,20] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,73] p=1,0000	0,00% [-8,80%; 8,80%] p=1,0000	1,01 [0,20; 5,02] p=0,9880
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2317								
IgG	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,54; 4,99] p=0,3787	1,61 [0,55; 4,72] p=0,3833	1,70% [-2,00%; 5,40%] p=0,3717	1,61 [0,54; 4,80] p=0,3943
Nicht-IgG	8/76 (10,5%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	5,41 [1,11; 26,30] p=0,0210	4,95 [1,08; 22,61] p=0,0392	8,40% [0,90%; 15,90%] p=0,0280	5,06 [1,07; 23,83] p=0,0403
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9474								
männlich	12/209 (5,7%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,83; 6,94] p=0,0968	2,32 [0,83; 6,47] p=0,1077	3,30% [-0,50%; 7,10%] p=0,0931	2,36 [0,83; 6,69] p=0,1073
weiblich	12/142 (8,5%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,89; 7,54] p=0,0732	2,45 [0,89; 6,78] p=0,0842	5,00% [-0,50%; 10,50%] p=0,0722	2,50 [0,88; 7,09] p=0,0856
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1753								
Stadium I	11/183 (6,0%)	NA [NA; NA]	2/176 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,56 [1,22; 25,47] p=0,0136	5,29 [1,19; 23,53] p=0,0287	4,90% [1,10%; 8,70%] p=0,0116	5,41 [1,20; 24,42] p=0,0280
Stadium II	8/114 (7,0%)	NA [NA; NA]	3/121 (2,5%)	NA [NA; NA]	2,97 [0,77; 11,48] p=0,1005	2,83 [0,77; 10,41] p=0,1173	4,50% [-0,90%; 10,00%] p=0,1024	2,84 [0,75; 10,72] p=0,1228

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	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,24; 3,31] p=0,8721	0,91 [0,28; 2,95] p=0,8715	-0,90% [-12,40%; 10,50%] p=0,8718	0,92 [0,27; 3,17] p=0,8911
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8941								
>85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,66; 7,50] p=0,1890	2,11 [0,67; 6,60] p=0,2005	5,00% [-2,30%; 12,30%] p=0,1809	2,14 [0,66; 6,95] p=0,2055
>65 bis 85 kg	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,59; 8,76] p=0,2185	2,22 [0,60; 8,22] p=0,2317	2,50% [-1,40%; 6,40%] p=0,2014	2,26 [0,60; 8,53] p=0,2277
≤65 kg	7/82 (8,5%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,42 [0,86; 13,66] p=0,0667	3,21 [0,86; 12,06] p=0,0834	5,90% [-0,90%; 12,60%] p=0,0870	3,26 [0,84; 12,60] p=0,0869
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8728								
60 bis <90 ml/min	12/146 (8,2%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,95; 9,61] p=0,0506	2,86 [0,94; 8,64] p=0,0633	5,30% [0,10%; 10,60%] p=0,0462	2,89 [0,93; 8,96] p=0,0661
≥90 ml/min	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,63; 5,85] p=0,2442	1,87 [0,64; 5,48] p=0,2520	2,40% [-1,70%; 6,50%] p=0,2453	1,91 [0,64; 5,69] p=0,2477
<60 ml/min	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,27; 28,50] p=0,3746	2,61 [0,29; 23,67] p=0,3929	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3532	2,70 [0,28; 25,95] p=0,3900
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE)								

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,28 [1,19; 9,05] p=0,0158	3,18 [1,18; 8,61] p=0,0228	3,10% [0,60%; 5,60%] p=0,0149	3,20 [1,17; 8,75] p=0,0231
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9916								
weiß	15/326 (4,6%)	NA [NA; NA]	5/318 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,08; 8,41] p=0,0269	2,93 [1,08; 7,96] p=0,0354	3,00% [0,40%; 5,70%] p=0,0253	2,98 [1,08; 8,20] p=0,0344
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4218								
Europa	13/317 (4,1%)	NA [NA; NA]	3/309 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,36 [1,23; 15,46] p=0,0132	4,22 [1,22; 14,68] p=0,0234	3,10% [0,70%; 5,60%] p=0,0120	4,27 [1,22; 14,99] p=0,0234
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,27; 11,11] p=0,5558	1,68 [0,30; 9,44] p=0,5579	3,60% [-8,30%; 15,40%] p=0,5572	1,72 [0,29; 10,29] p=0,5525
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9891								
normal	14/309 (4,5%)	NA [NA; NA]	5/300 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [1,00; 7,87] p=0,0423	2,72 [0,99; 7,45] p=0,0520	2,90% [0,10%; 5,60%] p=0,0401	2,77 [1,00; 7,69] p=0,0506
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-1,70%; 11,20%] p=0,1473	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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9363								
<65 Jahre	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	3/260 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,10 [0,83; 11,57] p=0,0777	3,02 [0,83; 11,04] p=0,0941	2,30% [-0,30%; 4,90%] p=0,0771	3,06 [0,83; 11,31] p=0,0932
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,70; 17,13] p=0,1088	3,27 [0,70; 15,34] p=0,1322	5,20% [-1,00%; 11,40%] p=0,0994	3,28 [0,68; 15,79] p=0,1391
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Standardrisiko	16/262 (6,1%)	NA [NA; NA]	5/262 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,34 [1,21; 9,26] p=0,0144	3,20 [1,19; 8,61] p=0,0212	4,20% [0,90%; 7,50%] p=0,0137	3,27 [1,20; 8,93] p=0,0207
Hochrisiko	0/74 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3895								
ECOG-PS 0	9/218 (4,1%)	NA [NA; NA]	4/224 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,72; 7,81] p=0,1455	2,31 [0,72; 7,40] p=0,1578	2,30% [-0,80%; 5,50%] p=0,1461	2,33 [0,72; 7,58] p=0,1584
ECOG-PS ≥1	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	6,78 [0,82; 55,91] p=0,0413	6,47 [0,81; 51,87] p=0,0785	4,50% [0,30%; 8,60%] p=0,0340	6,59 [0,81; 53,58] p=0,0777
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9508								

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
50 bis <65 Jahre	7/205 (3,4%)	NA [NA; NA]	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,61; 9,43] p=0,1955	2,36 [0,62; 8,99] p=0,2096	2,00% [-1,00%; 4,90%] p=0,1949	2,38 [0,61; 9,20] p=0,2089
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,70; 17,13] p=0,1088	3,27 [0,70; 15,34] p=0,1322	5,20% [-1,00%; 11,40%] p=0,0994	3,28 [0,68; 15,79] p=0,1391
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8041								
IgG	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	3/181 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,77 [0,74; 10,38] p=0,1171	2,69 [0,74; 9,78] p=0,1333	2,80% [-0,60%; 6,20%] p=0,1067	2,73 [0,74; 10,09] p=0,1319
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,82 [0,39; 37,51] p=0,2189	3,71 [0,39; 34,95] p=0,2519	2,90% [-2,00%; 7,70%] p=0,2433	3,75 [0,39; 36,08] p=0,2521
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7934								
männlich	12/209 (5,7%)	NA [NA; NA]	4/202 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,96; 9,51] p=0,0490	2,90 [0,95; 8,84] p=0,0613	3,80% [0,10%; 7,50%] p=0,0459	2,98 [0,96; 9,25] p=0,0584
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	4,17 [0,46; 37,81] p=0,1692	4,08 [0,46; 36,10] p=0,2056	2,10% [-0,90%; 5,20%] p=0,1697	4,13 [0,46; 36,91] p=0,2049

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5240								
Stadium I	10/183 (5,5%)	NA [NA; NA]	2/176 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,03 [1,09; 23,29] p=0,0228	4,81 [1,07; 21,64] p=0,0407	4,30% [0,70%; 8,00%] p=0,0200	4,91 [1,08; 22,40] p=0,0400
Stadium II	4/114 (3,5%)	NA [NA; NA]	3/121 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,31; 6,54] p=0,6434	1,42 [0,32; 6,18] p=0,6445	1,00% [-3,30%; 5,40%] p=0,6442	1,43 [0,32; 6,38] p=0,6404
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-1,30%; 8,70%] p=0,1495	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7828								
>65 bis 85 kg	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,94; 20,23] p=0,0415	4,17 [0,93; 18,71] p=0,0626	4,40% [0,40%; 8,30%] p=0,0300	4,25 [0,93; 19,39] p=0,0618
>85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/89 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,34; 10,71] p=0,4549	1,87 [0,35; 9,98] p=0,4618	2,00% [-3,10%; 7,00%] p=0,4486	1,91 [0,35; 10,43] p=0,4547
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,25; 31,41] p=0,3853	2,76 [0,25; 29,89] p=0,4045	1,60% [-2,20%; 5,30%] p=0,4177	2,78 [0,25; 30,68] p=0,4035
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Erythem an der Injektionsstelle (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6190								
60 bis <90 ml/min	8/146 (5,5%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,97 [0,83; 19,04] p=0,0643	3,81 [0,82; 17,62] p=0,0871	4,00% [-0,10%; 8,20%] p=0,0587	3,89 [0,83; 18,31] p=0,0859

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
≥90 ml/min	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/181 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,75 [0,77; 18,32] p=0,0808	3,64 [0,77; 17,29] p=0,1039	2,90% [-0,40%; 6,20%] p=0,0824	3,73 [0,78; 17,96] p=0,1006
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,05; 14,56] p=0,9214	0,87 [0,06; 13,27] p=0,9208	-0,50% [-9,90%; 9,00%] p=0,9211	0,87 [0,05; 13,85] p=0,9193
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE)								
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/351 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/347 (0,3%)	NA [NA; NA]	9,91 [1,29; 76,28] p=0,0068	9,82 [1,26; 76,30] p=0,0290	2,60% [0,70%; 4,40%] p=0,0063	9,90 [1,27; 77,33] p=0,0288
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9937								
weiß	7/326 (2,1%)	NA [NA; NA]	1/318 (0,3%)	NA [NA; NA]	6,96 [0,85; 56,86] p=0,0359	6,83 [0,84; 55,18] p=0,0716	1,80% [0,10%; 3,50%] p=0,0335	6,86 [0,84; 55,74] p=0,0717
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,00% [-0,70%; 24,70%] p=0,0648	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9917								
Europa	8/317 (2,5%)	NA [NA; NA]	1/309 (0,3%)	NA [NA; NA]	7,97 [0,99; 64,14] p=0,0209	7,80 [0,98; 61,98] p=0,0521	2,20% [0,40%; 4,00%] p=0,0190	7,82 [0,98; 62,51] p=0,0525
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-2,00%; 13,80%] p=0,1449	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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9995								
normal	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/300 (0,3%)	NA [NA; NA]	10,00 [1,27; 78,61] p=0,0072	9,71 [1,25; 75,38] p=0,0297	2,90% [0,80%; 5,00%] p=0,0062	9,77 [1,25; 76,32] p=0,0298
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9939								
<65 Jahre	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/260 (0,4%)	NA [NA; NA]	7,22 [0,88; 59,13] p=0,0318	7,05 [0,87; 56,93] p=0,0667	2,30% [0,20%; 4,40%] p=0,0314	7,07 [0,87; 57,45] p=0,0674
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-0,40%; 6,80%] p=0,0783	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Standardrisiko	5/262 (1,9%)	NA [NA; NA]	1/262 (0,4%)	NA [NA; NA]	5,08 [0,59; 43,76] p=0,1008	5,00 [0,59; 42,51] p=0,1405	1,50% [-0,30%; 3,30%] p=0,0996	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1417
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,30%; 10,60%] p=0,0397	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9936								

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	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	6,78 [0,82; 55,91] p=0,0413	6,47 [0,81; 51,87] p=0,0785	4,50% [0,30%; 8,60%] p=0,0340	6,54 [0,80; 53,14] p=0,0790
ECOG-PS 0	3/218 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40% [-0,20%; 2,90%] p=0,0811	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
50 bis <65 Jahre	5/205 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [0,30%; 4,60%] p=0,0236	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-0,40%; 6,80%] p=0,0783	NA [NA; NA] NA
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 23,19] p=0,5599	2,00 [0,19; 21,40] p=0,5665	1,90% [-4,40%; 8,20%] p=0,5574	2,03 [0,18; 22,34] p=0,5642
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9998								
IgG	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [-0,20%; 3,20%] p=0,0810	NA [NA; NA] NA
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90% [-0,40%; 8,30%] p=0,0772	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9925								
männlich	7/209 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/202 (0,5%)	NA [NA; NA]	6,96 [0,85; 57,13] p=0,0365	6,77 [0,84; 54,50] p=0,0725	2,90% [0,20%; 5,50%] p=0,0330	6,82 [0,84; 55,41] p=0,0726

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
weiblich	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10% [-0,30%; 4,50%] p=0,0800	NA [NA; NA] NA
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=1,0000								
Stadium III	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [0,40%; 14,40%] p=0,0377	NA [NA; NA] NA
Stadium I	3/183 (1,6%)	NA [NA; NA]	0/176 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-0,20%; 3,50%] p=0,0807	NA [NA; NA] NA
Stadium II	3/114 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/121 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,24 [0,33; 31,64] p=0,2860	3,18 [0,34; 30,17] p=0,3127	1,80% [-1,50%; 5,20%] p=0,2912	3,21 [0,33; 30,82] p=0,3131
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=1,0000								
>65 bis 85 kg	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [1,10%; 6,90%] p=0,0069	NA [NA; NA] NA
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-0,90%; 5,80%] p=0,1522	NA [NA; NA] NA
>85 kg	1/95 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/89 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,06; 15,20] p=0,9631	0,94 [0,06; 14,75] p=0,9630	-0,10% [-3,10%; 2,90%] p=0,9630	0,94 [0,06; 15,06] p=0,9662
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Schüttelfrost (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9999								

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
60 bis <90 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [0,90%; 7,30%] p=0,0124	NA [NA; NA] NA
≥90 ml/min	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/181 (0,6%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,33; 30,65] p=0,2965	3,12 [0,33; 29,71] p=0,3223	1,20% [-1,00%; 3,40%] p=0,2999	3,13 [0,33; 30,13] p=0,3225
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-3,00%; 9,40%] p=0,3094	NA [NA; NA] NA
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE)								
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,53; 9,59] p=0,0022	3,65 [1,50; 8,91] p=0,0045	4,60% [1,70%; 7,40%] p=0,0019	3,70 [1,50; 9,14] p=0,0045
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9891								
weiß	22/326 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/318 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,68 [1,94; 16,68] p=0,0004	5,37 [1,87; 15,39] p=0,0018	5,50% [2,50%; 8,50%] p=0,0003	5,52 [1,90; 16,00] p=0,0017
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9884								
Europa	22/317 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/309 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,53 [1,70; 12,13] p=0,0011	4,29 [1,65; 11,18] p=0,0029	5,30% [2,20%; 8,50%] p=0,0009	4,39 [1,66; 11,59] p=0,0028
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; p=0,9975	NA [NA; NA] p=0,9975

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
							2,50%] p=0,3108	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6309								
normal	17/309 (5,5%)	NA [NA; NA]	5/300 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,25; 9,43] p=0,0113	3,30 [1,23; 8,83] p=0,0174	3,80% [0,90%; 6,80%] p=0,0102	3,35 [1,24; 9,09] p=0,0173
beeinträchtigt	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	6,22 [0,70; 55,56] p=0,0678	5,59 [0,68; 45,98] p=0,1091	9,80% [-0,90%; 20,40%] p=0,0714	5,92 [0,69; 50,69] p=0,1045
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9184								
<65 Jahre	14/258 (5,4%)	NA [NA; NA]	4/260 (1,5%)	NA [NA; NA]	3,67 [1,19; 11,31] p=0,0158	3,53 [1,18; 10,57] p=0,0244	3,90% [0,70%; 7,00%] p=0,0153	3,57 [1,17; 10,84] p=0,0249
≥65 Jahre	8/93 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,82; 19,39] p=0,0658	3,74 [0,82; 17,14] p=0,0892	6,30% [-0,20%; 12,80%] p=0,0578	3,94 [0,83; 18,53] p=0,0832
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9775								
Standardrisiko	16/262 (6,1%)	NA [NA; NA]	5/262 (1,9%)	NA [NA; NA]	3,34 [1,21; 9,26] p=0,0144	3,20 [1,19; 8,61] p=0,0212	4,20% [0,90%; 7,50%] p=0,0137	3,24 [1,19; 8,86] p=0,0216
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,23 [0,46; 38,76] p=0,1690	4,05 [0,46; 35,42] p=0,2056	4,10% [-1,70%; 9,80%] p=0,1665	4,18 [0,47; 37,40] p=0,2008
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4759								

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 0	14/218 (6,4%)	NA [NA; NA]	3/224 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,06 [1,43; 17,85] p=0,0055	4,79 [1,40; 16,45] p=0,0127	5,10% [1,50%; 8,70%] p=0,0055	4,88 [1,40; 16,98] p=0,0127
ECOG-PS ≥1	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/123 (2,4%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,66; 9,88] p=0,1595	2,47 [0,67; 9,09] p=0,1749	3,60% [-1,30%; 8,50%] p=0,1505	2,54 [0,67; 9,56] p=0,1695
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6190								
50 bis <65 Jahre	13/205 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	4,60 [1,29; 16,41] p=0,0103	4,38 [1,27; 15,13] p=0,0197	4,90% [1,20%; 8,60%] p=0,0098	4,47 [1,27; 15,68] p=0,0195
≥65 Jahre	8/93 (8,6%)	NA [NA; NA]	2/87 (2,3%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,82; 19,39] p=0,0658	3,74 [0,82; 17,14] p=0,0892	6,30% [-0,20%; 12,80%] p=0,0578	3,94 [0,83; 18,53] p=0,0832
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,42] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,57] p=1,0000	0,00% [-5,20%; 5,20%] p=1,0000	0,99 [0,06; 15,84] p=0,9946
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2595								
IgG	13/202 (6,4%)	NA [NA; NA]	3/181 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,08 [1,14; 14,56] p=0,0198	3,88 [1,12; 13,41] p=0,0319	4,80% [0,90%; 8,60%] p=0,0153	3,96 [1,13; 13,90] p=0,0316
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,24; 6,36] p=0,7912	1,24 [0,26; 5,95] p=0,7909	0,80% [-4,90%; 6,40%] p=0,7927	1,23 [0,25; 6,11] p=0,7976
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9527								
männlich	15/209 (7,2%)	NA [NA; NA]	4/202 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,25; 11,74] p=0,0122	3,62 [1,22; 10,73] p=0,0201	5,20% [1,20%; 9,20%] p=0,0107	3,75 [1,25; 11,31] p=0,0188

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
weiblich	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,71 [0,76; 18,16] p=0,0850	3,57 [0,76; 16,91] p=0,1083	3,60% [-0,50%; 7,60%] p=0,0846	3,56 [0,74; 17,13] p=0,1134
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9320								
Stadium I	13/183 (7,1%)	NA [NA; NA]	3/176 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,41 [1,24; 15,75] p=0,0133	4,17 [1,21; 14,38] p=0,0239	5,40% [1,20%; 9,60%] p=0,0114	4,30 [1,23; 15,10] p=0,0227
Stadium II	6/114 (5,3%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,31 [0,65; 16,73] p=0,1280	3,18 [0,66; 15,46] p=0,1507	3,60% [-1,10%; 8,30%] p=0,1311	3,22 [0,65; 15,97] p=0,1517
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,28; 28,09] p=0,3588	2,72 [0,29; 25,31] p=0,3787	3,50% [-3,80%; 10,80%] p=0,3440	2,73 [0,28; 26,25] p=0,3845
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Bronchitis (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6977								
>65 bis 85 kg	12/174 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,82; 8,28] p=0,0923	2,50 [0,82; 7,58] p=0,1056	4,10% [-0,50%; 8,80%] p=0,0787	2,60 [0,84; 8,06] p=0,0978
≤65 kg	5/82 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,27 [0,83; 63,48] p=0,0380	6,89 [0,82; 57,87] p=0,0755	5,20% [-0,20%; 10,70%] p=0,0613	6,75 [0,79; 57,80] p=0,0812
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/89 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,89 [0,56; 42,69] p=0,1151	4,68 [0,56; 39,32] p=0,1548	4,10% [-0,90%; 9,10%] p=0,1044	4,79 [0,56; 40,95] p=0,1530
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT								

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
60 bis <90 ml/min	15/146 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	7,84 [1,76; 34,97] p=0,0017	7,14 [1,66; 30,66] p=0,0082	8,80% [3,50%; 14,10%] p=0,0011	7,47 [1,71; 32,67] p=0,0076
≥90 ml/min	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	4/181 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,35; 4,96] p=0,6913	1,30 [0,35; 4,76] p=0,6918	0,70% [-2,60%; 3,90%] p=0,6916	1,31 [0,35; 4,88] p=0,6874
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/27 (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
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE)								
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/351 (16,0%)	NA [NA; NA]	75/347 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,47; 1,01] p=0,0554	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0576	-5,60% [-11,40%; 0,10%] p=0,0558	0,70 [0,49; 0,99] p=0,0421
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3974								
weiß	50/326 (15,3%)	NA [NA; NA]	69/318 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,44; 0,98] p=0,0377	0,71 [0,51; 0,98] p=0,0391	-6,40% [-12,30%; - 0,40%] p=0,0373	0,67 [0,46; 0,96] p=0,0293
andere	6/25 (24,0%)	NA [NA; NA]	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,34; 4,37] p=0,7725	1,16 [0,43; 3,14] p=0,7705	3,30% [-19,00%; 25,60%] p=0,7712	1,15 [0,37; 3,56] p=0,8117
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3174								
Europa	48/317 (15,1%)	NA [NA; NA]	67/309 (21,7%)	NA [12,55; NA]	0,65 [0,43; 0,97] p=0,0348	0,70 [0,50; 0,98] p=0,0362	-6,50% [-12,60%; -	0,66 [0,45; 0,95] p=0,0251

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
							0,50% p=0,0343	
Australien	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,38; 3,51] p=0,8021	1,12 [0,47; 2,65] p=0,8008	2,50% [-16,80%; 21,70%] p=0,8011	1,09 [0,41; 2,91] p=0,8599
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2370								
normal	52/309 (16,8%)	NA [NA; NA]	64/300 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,50; 1,12] p=0,1573	0,79 [0,57; 1,10] p=0,1584	-4,50% [-10,70%; 1,70%] p=0,1568	0,75 [0,52; 1,08] p=0,1254
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,10; 1,18] p=0,0825	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0983	-13,90% [-28,90%; 1,10%] p=0,0699	0,37 [0,12; 1,16] p=0,0881
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1217								
<65 Jahre	39/258 (15,1%)	NA [NA; NA]	61/260 (23,5%)	NA [12,55; NA]	0,58 [0,37; 0,91] p=0,0162	0,64 [0,45; 0,93] p=0,0176	-8,30% [-15,10%; - 1,60%] p=0,0155	0,60 [0,40; 0,89] p=0,0116
≥65 Jahre	17/93 (18,3%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6985	1,14 [0,60; 2,16] p=0,6981	2,20% [-8,80%; 13,20%] p=0,6971	1,14 [0,56; 2,31] p=0,7164
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6589								
Standardrisiko	41/262 (15,6%)	NA [NA; NA]	52/262 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,48; 1,18] p=0,2089	0,79 [0,54; 1,14] p=0,2102	-4,20% [-10,70%; 2,30%] p=0,2078	0,76 [0,50; 1,14] p=0,1850
Hochrisiko	14/74 (18,9%)	NA [NA; NA]	21/75 (28,0%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,28; 1,30] p=0,1926	0,68 [0,37; 1,23] p=0,1967	-9,10% [-22,60%;]	0,61 [0,31; 1,21] p=0,1571

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
							4,40% p=0,1881	
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,72; NA]	0,29 [0,02; 3,67] p=0,3248	0,33 [0,04; 3,21] p=0,3414	-13,30% [-41,20%; 14,50%] p=0,3475	0,31 [0,03; 3,42] p=0,3381
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5951								
ECOG-PS 0	35/218 (16,1%)	NA [NA; NA]	51/224 (22,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,40; 1,05] p=0,0750	0,70 [0,48; 1,04] p=0,0774	-6,70% [-14,10%; 0,60%] p=0,0731	0,66 [0,43; 1,01] p=0,0550
ECOG-PS ≥1	21/133 (15,8%)	NA [NA; NA]	24/123 (19,5%)	NA [12,55; NA]	0,77 [0,41; 1,47] p=0,4352	0,81 [0,47; 1,38] p=0,4353	-3,70% [-13,10%; 5,60%] p=0,4352	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4346
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2208								
50 bis <65 Jahre	32/205 (15,6%)	NA [NA; NA]	53/207 (25,6%)	NA [12,55; NA]	0,54 [0,33; 0,88] p=0,0123	0,61 [0,41; 0,90] p=0,0138	-10,00% [-17,70%; - 2,20%] p=0,0115	0,55 [0,36; 0,86] p=0,0083
≥65 Jahre	17/93 (18,3%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6985	1,14 [0,60; 2,16] p=0,6981	2,20% [-8,80%; 13,20%] p=0,6971	1,14 [0,56; 2,31] p=0,7164
<50 Jahre	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,29; 2,56] p=0,7815	0,88 [0,34; 2,24] p=0,7807	-1,90% [-15,20%; 11,40%] p=0,7804	0,84 [0,31; 2,33] p=0,7416
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1205								
IgG	37/202 (18,3%)	NA [NA; NA]	38/181 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,51; 1,40] p=0,5103	0,87 [0,58; 1,31] p=0,5099	-2,70% [-10,70%; 5,30%] p=0,4440	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4440

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
							5,30% p=0,5107	
Nicht-IgG	9/76 (11,8%)	NA [NA; NA]	24/94 (25,5%)	12,55 [12,55; NA]	0,39 [0,17; 0,90] p=0,0253	0,46 [0,23; 0,94] p=0,0324	-13,70% [-25,10%; -2,30%] p=0,0188	0,40 [0,19; 0,87] p=0,0213
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0681								
männlich	36/209 (17,2%)	NA [NA; NA]	37/202 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,56; 1,54] p=0,7724	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7722	-1,10% [-8,50%; 6,30%] p=0,7722	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7532
weiblich	20/142 (14,1%)	NA [NA; NA]	38/145 (26,2%)	NA [12,55; NA]	0,46 [0,25; 0,84] p=0,0107	0,54 [0,33; 0,88] p=0,0129	-12,10% [-21,30%; 3,00%] p=0,0095	0,48 [0,28; 0,82] p=0,0078
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1584								
Stadium I	28/183 (15,3%)	NA [NA; NA]	47/176 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,29; 0,84] p=0,0080	0,57 [0,38; 0,87] p=0,0093	-11,40% [-19,80%; 3,00%] p=0,0075	0,53 [0,33; 0,85] p=0,0086
Stadium II	20/114 (17,5%)	NA [NA; NA]	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,61; 2,44] p=0,5796	1,18 [0,66; 2,11] p=0,5793	2,70% [-6,80%; 12,10%] p=0,5793	1,17 [0,62; 2,21] p=0,6355
Stadium III	8/54 (14,8%)	NA [11,63; NA]	9/49 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,27; 2,19] p=0,6293	0,81 [0,34; 1,93] p=0,6283	-3,60% [-18,00%; 10,80%] p=0,6287	0,71 [0,27; 1,85] p=0,4774
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2974								
>65 bis 85 kg	31/174 (17,8%)	NA [NA; NA]	33/145 (22,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,42; 1,27] p=0,2731	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2731	-4,90% [-13,80%;]	0,76 [0,46; 1,23] p=0,2627

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
							3,90% p=0,2754	
>85 kg	14/95 (14,7%)	NA [NA; NA]	13/89 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,45; 2,29] p=0,9802	1,01 [0,50; 2,03] p=0,9801	0,10% [-10,10%; 10,40%] p=0,9801	1,01 [0,48; 2,16] p=0,9713
≤65 kg	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	29/113 (25,7%)	NA [12,55; NA]	0,45 [0,21; 0,96] p=0,0370	0,52 [0,28; 0,98] p=0,0446	-12,20% [-23,20%; - 1,30%] p=0,0279	0,46 [0,23; 0,92] p=0,0284
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe – PT Ausschlag (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5765								
60 bis <90 ml/min	26/146 (17,8%)	NA [NA; NA]	32/139 (23,0%)	NA [12,55; NA]	0,72 [0,41; 1,29] p=0,2754	0,77 [0,49; 1,23] p=0,2765	-5,20% [-14,60%; 4,10%] p=0,2746	0,73 [0,44; 1,23] p=0,2437
≥90 ml/min	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	39/181 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,33; 1,02] p=0,0563	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0595	-7,80% [-15,60%; 0,10%] p=0,0538	0,61 [0,37; 1,01] p=0,0571
<60 ml/min	6/31 (19,4%)	NA [11,63; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,34; 5,52] p=0,6508	1,31 [0,41; 4,15] p=0,6501	4,50% [-14,80%; 23,90%] p=0,6450	1,21 [0,34; 4,28] p=0,7724
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE)								
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/351 (25,6%)	NA [NA; NA]	57/347 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,21; 2,55] p=0,0030	1,55 [1,16; 2,09] p=0,0034	9,10% [3,20%; 15,10%] p=0,0028	1,63 [1,17; 2,27] p=0,0040
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5959								

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
weiß	85/326 (26,1%)	NA [NA; NA]	52/318 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,23; 2,66] p=0,0026	1,59 [1,17; 2,17] p=0,0030	9,70% [3,50%; 16,00%] p=0,0024	1,68 [1,19; 2,37] p=0,0033
andere	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,30; 4,74] p=0,7966	1,16 [0,38; 3,55] p=0,7948	2,80% [-18,10%; 23,60%] p=0,7954	1,18 [0,34; 4,09] p=0,7904
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5939								
Europa	80/317 (25,2%)	NA [NA; NA]	48/309 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,83 [1,23; 2,73] p=0,0026	1,63 [1,18; 2,24] p=0,0031	9,70% [3,40%; 16,00%] p=0,0024	1,71 [1,20; 2,44] p=0,0034
Australien	10/34 (29,4%)	NA [NA; NA]	9/38 (23,7%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,47; 3,84] p=0,5846	1,24 [0,57; 2,69] p=0,5827	5,70% [-14,70%; 26,20%] p=0,5826	1,28 [0,52; 3,16] p=0,5886
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8361								
normal	77/309 (24,9%)	NA [NA; NA]	48/300 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,17; 2,60] p=0,0065	1,56 [1,13; 2,15] p=0,0073	8,90% [2,60%; 15,30%] p=0,0060	1,62 [1,13; 2,33] p=0,0085
beeinträchtigt	13/42 (31,0%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,71; 5,03] p=0,2001	1,62 [0,77; 3,39] p=0,2040	11,80% [-6,10%; 29,70%] p=0,1973	1,81 [0,78; 4,25] p=0,1694
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5299								
<65 Jahre	70/258 (27,1%)	NA [NA; NA]	43/260 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,23; 2,88] p=0,0035	1,64 [1,17; 2,30] p=0,0041	10,60% [3,50%; 17,70%] p=0,0033	1,74 [1,19; 2,55] p=0,0042

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
≥65 Jahre	20/93 (21,5%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,67; 3,04] p=0,3551	1,34 [0,72; 2,48] p=0,3572	5,40% [-6,00%; 16,80%] p=0,3509	1,36 [0,69; 2,69] p=0,3816
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3747								
Standardrisiko	68/262 (26,0%)	NA [NA; NA]	41/262 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,23; 2,91] p=0,0037	1,66 [1,17; 2,35] p=0,0043	10,30% [3,40%; 17,20%] p=0,0034	1,74 [1,18; 2,56] p=0,0053
Hochrisiko	21/74 (28,4%)	NA [NA; NA]	14/75 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,80; 3,73] p=0,1635	1,52 [0,84; 2,76] p=0,1677	9,70% [-3,80%; 23,20%] p=0,1597	1,64 [0,83; 3,23] p=0,1507
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,05; NA]	0,29 [0,02; 3,67] p=0,3248	0,33 [0,04; 3,21] p=0,3414	-13,30% [-41,20%; 14,50%] p=0,3475	0,34 [0,03; 3,72] p=0,3744
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0363								
ECOG-PS 0	57/218 (26,1%)	NA [NA; NA]	46/224 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,88; 2,13] p=0,1635	1,27 [0,91; 1,79] p=0,1647	5,60% [-2,30%; 13,50%] p=0,1625	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1777
ECOG-PS ≥1	33/133 (24,8%)	NA [NA; NA]	11/123 (8,9%)	NA [NA; NA]	3,36 [1,61; 7,00] p=0,0008	2,77 [1,47; 5,25] p=0,0017	15,90% [7,00%; 24,80%] p=0,0005	3,05 [1,54; 6,04] p=0,0014
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5773								
50 bis <65 Jahre	56/205 (27,3%)	NA [NA; NA]	32/207 (15,5%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,26; 3,34] p=0,0034	1,77 [1,20; 2,61] p=0,0041	11,90% [4,00%; 19,70%] p=0,0030	1,91 [1,23; 2,94] p=0,0036

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
≥65 Jahre	20/93 (21,5%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,67; 3,04] p=0,3551	1,34 [0,72; 2,48] p=0,3572	5,40% [-6,00%; 16,80%] p=0,3509	1,36 [0,69; 2,69] p=0,3816
<50 Jahre	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,56; 3,38] p=0,4945	1,27 [0,64; 2,54] p=0,4945	5,70% [-10,50%; 21,80%] p=0,4915	1,29 [0,58; 2,84] p=0,5286
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0853								
IgG	51/202 (25,2%)	NA [NA; NA]	33/181 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,93; 2,48] p=0,0981	1,39 [0,94; 2,04] p=0,1011	7,00% [-1,20%; 15,20%] p=0,0943	1,47 [0,95; 2,27] p=0,0871
Nicht-IgG	23/76 (30,3%)	NA [NA; NA]	10/94 (10,6%)	NA [NA; NA]	3,65 [1,61; 8,26] p=0,0013	2,85 [1,44; 5,60] p=0,0025	19,60% [7,60%; 31,70%] p=0,0014	3,13 [1,49; 6,58] p=0,0026
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0075								
männlich	63/209 (30,1%)	NA [NA; NA]	28/202 (13,9%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,63; 4,41] p<0,0001	2,17 [1,46; 3,25] p=0,0001	16,30% [8,40%; 24,10%] p<0,0001	2,39 [1,53; 3,73] p=0,0001
weiblich	27/142 (19,0%)	NA [NA; NA]	29/145 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,52; 1,68] p=0,8334	0,95 [0,59; 1,52] p=0,8331	-1,00% [-10,20%; 8,20%] p=0,8331	0,93 [0,55; 1,58] p=0,7994
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6186								
Stadium I	51/183 (27,9%)	NA [NA; NA]	36/176 (20,5%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,92; 2,45] p=0,1017	1,36 [0,94; 1,98] p=0,1042	7,40% [-1,40%; 16,20%] p=0,0993	1,44 [0,94; 2,20] p=0,0975

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 II	28/114 (24,6%)	NA [NA; NA]	15/121 (12,4%)	NA [NA; NA]	2,30 [1,16; 4,58] p=0,0162	1,98 [1,12; 3,51] p=0,0193	12,20% [2,30%; 22,00%] p=0,0154	2,10 [1,12; 3,94] p=0,0201
Stadium III	11/54 (20,4%)	NA [NA; NA]	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,62; 5,40] p=0,2696	1,66 [0,67; 4,16] p=0,2764	8,10% [-6,00%; 22,30%] p=0,2597	1,67 [0,62; 4,52] p=0,3119
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3487								
>65 bis 85 kg	44/174 (25,3%)	NA [NA; NA]	25/145 (17,2%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,94; 2,82] p=0,0827	1,47 [0,95; 2,27] p=0,0870	8,00% [-0,90%; 17,00%] p=0,0770	1,53 [0,94; 2,50] p=0,0911
>85 kg	31/95 (32,6%)	NA [NA; NA]	14/89 (15,7%)	NA [NA; NA]	2,60 [1,27; 5,30] p=0,0079	2,07 [1,18; 3,63] p=0,0108	16,90% [4,80%; 29,00%] p=0,0061	2,27 [1,21; 4,26] p=0,0110
≤65 kg	15/82 (18,3%)	NA [NA; NA]	18/113 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,56; 2,51] p=0,6647	1,15 [0,62; 2,14] p=0,6636	2,40% [-8,40%; 13,10%] p=0,6665	1,13 [0,57; 2,24] p=0,7333
SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,9984								
≥90 ml/min	46/174 (26,4%)	NA [NA; NA]	31/181 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,74 [1,04; 2,90] p=0,0336	1,54 [1,03; 2,31] p=0,0357	9,30% [0,80%; 17,90%] p=0,0328	1,63 [1,03; 2,58] p=0,0349
60 bis <90 ml/min	38/146 (26,0%)	NA [NA; NA]	23/139 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,99; 3,17] p=0,0515	1,57 [0,99; 2,50] p=0,0551	9,50% [0,10%; 18,90%] p=0,0486	1,66 [0,99; 2,79] p=0,0539
<60 ml/min	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,43; 8,56] p=0,3912	1,74 [0,48; 6,30] p=0,3977	8,20% [-10,00%;]	1,68 [0,42; 6,72] p=0,4637

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
							26,50%] p=0,3766	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE)								
Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	39/351 (11,1%)	NA [14,62; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,75 [1,02; 2,99] p=0,0381	1,68 [1,02; 2,76] p=0,0414	4,50% [0,30%; 8,70%] p=0,0376	1,68 [1,00; 2,81] p=0,0493
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8125								
weiß	34/326 (10,4%)	NA [14,62; NA]	20/318 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,98; 3,08] p=0,0583	1,66 [0,98; 2,82] p=0,0616	4,10% [-0,10%; 8,40%] p=0,0567	1,65 [0,95; 2,86] p=0,0770
andere	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	2,17 [0,46; 10,16] p=0,3238	1,93 [0,51; 7,29] p=0,3304	9,70% [-9,50%; 28,90%] p=0,3244	2,00 [0,48; 8,37] p=0,3430
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1664								
Europa	38/317 (12,0%)	NA [14,62; NA]	20/309 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,97 [1,12; 3,47] p=0,0174	1,85 [1,10; 3,11] p=0,0198	5,50% [1,00%; 10,00%] p=0,0165	1,85 [1,08; 3,19] p=0,0256
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,04; 3,57] p=0,3630	0,37 [0,04; 3,41] p=0,3824	-5,00% [-15,20%; 5,30%] p=0,3451	0,36 [0,04; 3,47] p=0,3776
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6504								
normal	37/309 (12,0%)	NA [14,62; NA]	21/300 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,03; 3,17] p=0,0367	1,71 [1,03; 2,85] p=0,0396	5,00% [0,30%; 9,60%] p=0,0352	1,72 [1,00; 2,93] p=0,0486

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	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,15; 8,36] p=0,9088	1,12 [0,17; 7,60] p=0,9084	0,50% [-8,10%; 9,20%] p=0,9086	1,10 [0,15; 7,78] p=0,9266
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6060								
<65 Jahre	27/258 (10,5%)	14,62 [14,62; NA]	15/260 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,91 [0,99; 3,68] p=0,0505	1,81 [0,99; 3,33] p=0,0546	4,70% [0,00%; 9,40%] p=0,0496	1,80 [0,96; 3,39] p=0,0678
≥65 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	8/87 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,57; 3,77] p=0,4302	1,40 [0,60; 3,27] p=0,4323	3,70% [-5,40%; 12,80%] p=0,4259	1,41 [0,57; 3,44] p=0,4543
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3504								
Standardrisiko	28/262 (10,7%)	NA [14,62; NA]	21/262 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,76; 2,49] p=0,2940	1,33 [0,78; 2,29] p=0,2957	2,70% [-2,30%; 7,70%] p=0,2931	1,27 [0,72; 2,25] p=0,4047
Hochrisiko	8/74 (10,8%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	4,42 [0,91; 21,58] p=0,0477	4,05 [0,89; 18,46] p=0,0703	8,10% [0,20%; 16,10%] p=0,0449	4,25 [0,90; 20,00] p=0,0673
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [3,25; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-0,20%; 40,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8533								
ECOG-PS 0	24/218 (11,0%)	NA [14,62; NA]	15/224 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,88; 3,38] p=0,1104	1,64 [0,89; 3,05] p=0,1146	4,30% [-1,00%; 9,60%] p=0,1100	1,61 [0,84; 3,07] p=0,1510

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	15/133 (11,3%)	NA [NA; NA]	8/123 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,75; 4,47] p=0,1829	1,73 [0,76; 3,95] p=0,1895	4,80% [-2,10%; 11,70%] p=0,1763	1,77 [0,75; 4,17] p=0,1941
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8348								
50 bis <65 Jahre	21/205 (10,2%)	14,62 [14,62; NA]	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,95; 4,33] p=0,0619	1,93 [0,95; 3,90] p=0,0674	4,90% [-0,20%; 10,10%] p=0,0608	1,90 [0,91; 3,94] p=0,0861
≥65 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	8/87 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,57; 3,77] p=0,4302	1,40 [0,60; 3,27] p=0,4323	3,70% [-5,40%; 12,80%] p=0,4259	1,41 [0,57; 3,44] p=0,4543
<50 Jahre	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,41; 5,89] p=0,5083	1,50 [0,45; 5,01] p=0,5101	3,80% [-7,30%; 14,90%] p=0,5054	1,55 [0,44; 5,52] p=0,4942
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9671								
IgG	20/202 (9,9%)	NA [14,62; NA]	11/181 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,79; 3,65] p=0,1713	1,63 [0,80; 3,31] p=0,1766	3,80% [-1,60%; 9,20%] p=0,1646	1,56 [0,74; 3,27] p=0,2419
Nicht-IgG	6/76 (7,9%)	NA [NA; NA]	5/94 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,45; 5,21] p=0,4986	1,48 [0,47; 4,68] p=0,5001	2,60% [-5,00%; 10,10%] p=0,5050	1,48 [0,45; 4,86] p=0,5146
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2141								
männlich	25/209 (12,0%)	NA [NA; NA]	11/202 (5,4%)	NA [NA; NA]	2,36 [1,13; 4,93] p=0,0196	2,20 [1,11; 4,35] p=0,0238	6,50% [1,10%; 11,90%] p=0,0180	2,25 [1,11; 4,58] p=0,0247

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
weiblich	14/142 (9,9%)	NA [14,62; NA]	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,54; 2,72] p=0,6409	1,19 [0,57; 2,49] p=0,6409	1,60% [-5,10%; 8,20%] p=0,6405	1,14 [0,53; 2,46] p=0,7421
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0371								
Stadium I	27/183 (14,8%)	NA [NA; NA]	10/176 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,87 [1,35; 6,13] p=0,0048	2,60 [1,29; 5,21] p=0,0072	9,10% [2,90%; 15,20%] p=0,0040	2,75 [1,33; 5,68] p=0,0063
Stadium III	7/54 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,28 [0,56; 9,38] p=0,2439	2,12 [0,58; 7,74] p=0,2566	6,80% [-4,40%; 18,00%] p=0,2311	2,09 [0,54; 8,08] p=0,2853
Stadium II	5/114 (4,4%)	14,62 [14,62; NA]	10/121 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,17; 1,54] p=0,2251	0,53 [0,19; 1,50] p=0,2336	-3,90% [-10,10%; 2,30%] p=0,2187	0,50 [0,17; 1,47] p=0,2093
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3437								
>65 bis 85 kg	21/174 (12,1%)	NA [14,62; NA]	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,78; 3,60] p=0,1852	1,59 [0,79; 3,19] p=0,1907	4,50% [-2,00%; 11,00%] p=0,1752	1,53 [0,73; 3,20] p=0,2540
>85 kg	11/95 (11,6%)	NA [NA; NA]	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,75 [1,01; 13,93] p=0,0364	3,44 [0,99; 11,91] p=0,0518	8,20% [0,80%; 15,70%] p=0,0307	3,51 [0,98; 12,57] p=0,0541
≤65 kg	7/82 (8,5%)	NA [NA; NA]	9/113 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,39; 3,02] p=0,8861	1,07 [0,42; 2,76] p=0,8857	0,60% [-7,30%; 8,40%] p=0,8863	1,02 [0,38; 2,74] p=0,9681
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten (Gesamt UE), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,0932								

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
≥90 ml/min	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	3,29 [1,43; 7,58] p=0,0034	2,99 [1,38; 6,50] p=0,0057	8,80% [2,90%; 14,70%] p=0,0032	3,12 [1,40; 6,97] p=0,0056
60 bis <90 ml/min	12/146 (8,2%)	NA [NA; NA]	12/139 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,41; 2,19] p=0,9001	0,95 [0,44; 2,05] p=0,8999	-0,40% [-6,90%; 6,00%] p=0,9000	0,95 [0,42; 2,11] p=0,8925
<60 ml/min	4/31 (12,9%)	14,62 [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,24; 5,84] p=0,8359	1,16 [0,28; 4,73] p=0,8348	1,80% [-14,90%; 18,50%] p=0,8337	0,72 [0,15; 3,60] p=0,6929

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

Signifikante SOC und PT - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE >=3)

Tabelle-50 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Schwere UE (CTCAE >=3)*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	204/351 (58,1%)	7,39 [4,93; 8,90]	131/347 (37,8%)	NA [11,73; NA]	2,30 [1,70; 3,12] p<0,0001	1,54 [1,31; 1,81] p<0,0001	20,40% [13,10%; 27,60%] p<0,0001	1,91 [1,53; 2,38] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9693								
weiß	189/326 (58,0%)	7,39 [4,73; 9,00]	120/318 (37,7%)	NA [11,73; NA]	2,28 [1,66; 3,12] p<0,0001	1,54 [1,30; 1,82] p<0,0001	20,20% [12,70%; 27,80%] p<0,0001	1,93 [1,53; 2,42] p<0,0001
andere	15/25 (60,0%)	8,54 [0,72; NA]	11/29 (37,9%)	12,22 [6,90; NA]	2,46 [0,82; 7,35] p=0,1089	1,58 [0,90; 2,78] p=0,1116	22,10% [-4,00%; 48,20%] p=0,0973	1,93 [0,88; 4,24] p=0,1018
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2289								
Europa	187/317 (59,0%)	5,68 [3,94; 8,57]	115/309 (37,2%)	NA [11,73; NA]	2,43 [1,76; 3,35] p<0,0001	1,58 [1,33; 1,88] p<0,0001	21,80% [14,10%; 29,40%] p<0,0001	2,01 [1,59; 2,54] p<0,0001
Australien	17/34 (50,0%)	9,46 [7,39; NA]	16/38 (42,1%)	NA [5,39; NA]	1,38 [0,54; 3,49] p=0,5051	1,19 [0,72; 1,96] p=0,5022	7,90% [-15,10%; 30,90%] p=0,5010	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5147
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2407								

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
normal	179/309 (57,9%)	7,39 [4,93; 9,23]	118/300 (39,3%)	NA [10,84; NA]	2,12 [1,54; 2,94] p<0,0001	1,47 [1,24; 1,75] p<0,0001	18,60% [10,80%; 26,40%] p<0,0001	1,84 [1,46; 2,32] p<0,0001
beeinträchtigt	25/42 (59,5%)	4,73 [1,41; NA]	13/47 (27,7%)	NA [NA; NA]	3,85 [1,58; 9,35] p=0,0026	2,15 [1,27; 3,64] p=0,0042	31,90% [12,30%; 51,50%] p=0,0014	2,69 [1,37; 5,27] p=0,0041
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2996								
Standardrisiko	150/262 (57,3%)	8,41 [5,39; 9,23]	100/262 (38,2%)	NA [11,73; NA]	2,17 [1,53; 3,08] p<0,0001	1,50 [1,25; 1,81] p<0,0001	19,10% [10,70%; 27,50%] p<0,0001	1,78 [1,38; 2,30] p<0,0001
Hochrisiko	48/74 (64,9%)	1,41 [0,72; 6,70]	29/75 (38,7%)	NA [10,19; NA]	2,93 [1,50; 5,70] p=0,0014	1,68 [1,21; 2,33] p=0,0022	26,20% [10,70%; 41,70%] p=0,0009	2,55 [1,60; 4,07] p<0,0001
Unbestimmt	6/15 (40,0%)	NA [0,72; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,92; NA]	2,67 [0,41; 17,17] p=0,3035	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	20,00% [-15,10%; 55,10%] p=0,2635	2,14 [0,43; 10,63] p=0,3539
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1503								
<65 Jahre	147/258 (57,0%)	8,31 [5,39; 9,23]	102/260 (39,2%)	NA [10,84; NA]	2,05 [1,45; 2,91] p<0,0001	1,45 [1,21; 1,75] p<0,0001	17,70% [9,30%; 26,20%] p<0,0001	1,76 [1,37; 2,27] p<0,0001
≥65 Jahre	57/93 (61,3%)	2,00 [1,15; 9,46]	29/87 (33,3%)	NA [10,61; NA]	3,17 [1,72; 5,83] p=0,0002	1,84 [1,31; 2,58] p=0,0004	28,00% [14,00%; 42,00%] p<0,0001	2,46 [1,57; 3,86] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4252								

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 0	123/218 (56,4%)	8,54 [5,45; 9,36]	76/224 (33,9%)	NA [11,99; NA]	2,52 [1,72; 3,71] p<0,0001	1,66 [1,34; 2,07] p<0,0001	22,50% [13,50%; 31,50%] p<0,0001	2,08 [1,56; 2,77] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	81/133 (60,9%)	4,21 [1,45; 8,77]	55/123 (44,7%)	10,84 [9,69; NA]	1,93 [1,17; 3,17] p=0,0097	1,36 [1,07; 1,73] p=0,0113	16,20% [4,10%; 28,30%] p=0,0086	1,65 [1,17; 2,33] p=0,0044
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3556								
50 bis <65 Jahre	121/205 (59,0%)	7,79 [4,17; 9,23]	84/207 (40,6%)	NA [10,28; NA]	2,11 [1,42; 3,13] p=0,0002	1,46 [1,19; 1,78] p=0,0002	18,40% [9,00%; 27,90%] p=0,0001	1,75 [1,33; 2,32] p<0,0001
≥65 Jahre	57/93 (61,3%)	2,00 [1,15; 9,46]	29/87 (33,3%)	NA [10,61; NA]	3,17 [1,72; 5,83] p=0,0002	1,84 [1,31; 2,58] p=0,0004	28,00% [14,00%; 42,00%] p<0,0001	2,46 [1,57; 3,86] p<0,0001
<50 Jahre	26/53 (49,1%)	9,23 [5,45; NA]	18/53 (34,0%)	NA [10,48; NA]	1,87 [0,86; 4,10] p=0,1165	1,44 [0,91; 2,30] p=0,1211	15,10% [-3,40%; 33,60%] p=0,1105	1,79 [0,98; 3,29] p=0,0588
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6916								
männlich	118/209 (56,5%)	7,79 [4,40; 9,36]	73/202 (36,1%)	NA [11,73; NA]	2,29 [1,54; 3,41] p<0,0001	1,56 [1,26; 1,94] p<0,0001	20,30% [10,90%; 29,80%] p<0,0001	2,00 [1,49; 2,68] p<0,0001
weiblich	86/142 (60,6%)	6,08 [1,45; 9,23]	58/145 (40,0%)	NA [10,19; NA]	2,30 [1,44; 3,70] p=0,0005	1,51 [1,19; 1,92] p=0,0007	20,60% [9,20%; 31,90%] p=0,0004	1,84 [1,32; 2,57] p=0,0003
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3835								

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
IgG	118/202 (58,4%)	5,52 [2,33; 9,23]	60/181 (33,1%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,87; 4,30] p<0,0001	1,76 [1,39; 2,23] p<0,0001	25,30% [15,60%; 34,90%] p<0,0001	2,24 [1,64; 3,06] p<0,0001
Nicht-IgG	45/76 (59,2%)	5,68 [0,95; 10,64]	40/94 (42,6%)	11,99 [9,72; NA]	1,96 [1,06; 3,62] p=0,0313	1,39 [1,03; 1,88] p=0,0309	16,70% [1,80%; 31,60%] p=0,0284	1,74 [1,14; 2,68] p=0,0109
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7263								
>65 bis 85 kg	97/174 (55,7%)	8,41 [4,40; 10,58]	55/145 (37,9%)	12,22 [10,64; NA]	2,06 [1,31; 3,23] p=0,0015	1,47 [1,15; 1,88] p=0,0022	17,80% [7,00%; 28,60%] p=0,0012	1,82 [1,31; 2,54] p=0,0004
≤65 kg	55/82 (67,1%)	1,74 [0,72; 7,59]	50/113 (44,2%)	11,99 [8,77; NA]	2,57 [1,42; 4,64] p=0,0016	1,52 [1,17; 1,96] p=0,0015	22,80% [9,10%; 36,50%] p=0,0011	2,05 [1,40; 3,02] p=0,0003
>85 kg	52/95 (54,7%)	8,57 [5,39; NA]	26/89 (29,2%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,59; 5,39] p=0,0005	1,87 [1,29; 2,72] p=0,0009	25,50% [11,80%; 39,30%] p=0,0003	2,28 [1,42; 3,65] p=0,0006
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3259								
60 bis <90 ml/min	92/146 (63,0%)	4,93 [0,95; 8,77]	52/139 (37,4%)	NA [10,19; NA]	2,85 [1,76; 4,61] p<0,0001	1,68 [1,31; 2,16] p<0,0001	25,60% [14,40%; 36,80%] p<0,0001	2,17 [1,55; 3,06] p<0,0001
≥90 ml/min	90/174 (51,7%)	9,23 [5,68; NA]	62/181 (34,3%)	NA [12,22; NA]	2,06 [1,34; 3,15] p=0,0009	1,51 [1,18; 1,93] p=0,0011	17,50% [7,30%; 27,60%] p=0,0007	1,85 [1,34; 2,56] p=0,0002
<60 ml/min	22/31 (71,0%)	2,00 [0,72; 8,31]	17/27 (63,0%)	5,65 [2,10; 11,99]	1,44 [0,48; 4,32] p=0,5207	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5223	8,00% [-16,20%;	1,33 [0,70; 2,50] p=0,3824

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
							32,20% p=0,5173	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0434								
Stadium I	92/183 (50,3%)	9,36 [8,41; 14,52]	63/176 (35,8%)	NA [11,73; NA]	1,81 [1,19; 2,77] p=0,0057	1,40 [1,10; 1,79] p=0,0065	14,50% [4,30%; 24,60%] p=0,0051	1,73 [1,25; 2,38] p=0,0009
Stadium II	76/114 (66,7%)	1,61 [0,92; 6,90]	41/121 (33,9%)	NA [11,99; NA]	3,90 [2,27; 6,71] p<0,0001	1,97 [1,49; 2,60] p<0,0001	32,80% [20,70%; 44,90%] p<0,0001	2,72 [1,86; 3,99] p<0,0001
Stadium III	36/54 (66,7%)	1,92 [0,72; 8,31]	27/49 (55,1%)	5,72 [2,10; NA]	1,63 [0,73; 3,62] p=0,2314	1,21 [0,88; 1,66] p=0,2364	11,60% [-7,20%; 30,30%] p=0,2270	1,30 [0,79; 2,15] p=0,2966
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	148/351 (42,2%)	NA [10,97; NA]	74/347 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,93; 3,75] p<0,0001	1,98 [1,56; 2,50] p<0,0001	20,80% [14,10%; 27,50%] p<0,0001	2,37 [1,79; 3,14] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3363								
weiß	137/326 (42,0%)	NA [10,97; NA]	70/318 (22,0%)	NA [NA; NA]	2,57 [1,82; 3,63] p<0,0001	1,91 [1,50; 2,43] p<0,0001	20,00% [13,00%; 27,00%] p<0,0001	2,29 [1,72; 3,05] p<0,0001
andere	11/25 (44,0%)	NA [0,95; NA]	4/29 (13,8%)	NA [10,84; NA]	4,91 [1,31; 18,35] p=0,0144	3,19 [1,16; 8,77] p=0,0246	30,20% [7,10%; 53,40%] p=0,0106	4,06 [1,28; 12,86] p=0,0171

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7339								
Europa	138/317 (43,5%)	NA [9,69; NA]	68/309 (22,0%)	NA [NA; NA]	2,73 [1,93; 3,87] p<0,0001	1,98 [1,55; 2,53] p<0,0001	21,50% [14,40%; 28,70%] p<0,0001	2,40 [1,80; 3,22] p<0,0001
Australien	10/34 (29,4%)	NA [9,69; NA]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,71; 6,96] p=0,1681	1,86 [0,76; 4,58] p=0,1756	13,60% [-5,60%; 32,80%] p=0,1645	1,93 [0,70; 5,32] p=0,2020
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3009								
normal	126/309 (40,8%)	NA [11,56; NA]	65/300 (21,7%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,74; 3,56] p<0,0001	1,88 [1,46; 2,42] p<0,0001	19,10% [11,90%; 26,30%] p<0,0001	2,26 [1,67; 3,05] p<0,0001
beeinträchtigt	22/42 (52,4%)	9,69 [1,64; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	4,64 [1,80; 11,96] p=0,0011	2,73 [1,42; 5,26] p=0,0026	33,20% [14,40%; 52,10%] p=0,0005	3,32 [1,53; 7,22] p=0,0025
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7740								
Standardrisiko	111/262 (42,4%)	NA [9,69; NA]	54/262 (20,6%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,92; 4,17] p<0,0001	2,06 [1,56; 2,71] p<0,0001	21,80% [14,00%; 29,50%] p<0,0001	2,41 [1,74; 3,34] p<0,0001
Hochrisiko	33/74 (44,6%)	NA [2,79; NA]	18/75 (24,0%)	NA [12,22; NA]	2,55 [1,26; 5,14] p=0,0083	1,86 [1,15; 2,99] p=0,0108	20,60% [5,70%; 35,50%] p=0,0067	2,55 [1,43; 4,55] p=0,0015
Unbestimmt	4/15 (26,7%)	NA [0,72; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,92; NA]	1,46 [0,21; 9,98] p=0,7079	1,33 [0,30; 5,96] p=0,7064	6,70% [-26,70%;	1,53 [0,28; 8,35] p=0,6256

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
							40,10% p=0,6956	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1765								
<65 Jahre	110/258 (42,6%)	NA [9,69; NA]	62/260 (23,8%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,63; 3,46] p<0,0001	1,79 [1,38; 2,32] p<0,0001	18,80% [10,80%; 26,70%] p<0,0001	2,15 [1,57; 2,93] p<0,0001
≥65 Jahre	38/93 (40,9%)	NA [9,36; NA]	12/87 (13,8%)	NA [12,22; NA]	4,32 [2,07; 9,02] p<0,0001	2,96 [1,66; 5,29] p=0,0002	27,10% [14,70%; 39,40%] p<0,0001	3,61 [1,89; 6,92] p=0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1814								
ECOG-PS 0	94/218 (43,1%)	NA [9,69; NA]	42/224 (18,8%)	NA [NA; NA]	3,29 [2,14; 5,05] p<0,0001	2,30 [1,68; 3,14] p<0,0001	24,40% [16,00%; 32,70%] p<0,0001	2,78 [1,93; 4,01] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	54/133 (40,6%)	NA [9,23; NA]	32/123 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,14; 3,31] p=0,0138	1,56 [1,09; 2,24] p=0,0160	14,60% [3,20%; 26,00%] p=0,0121	1,83 [1,18; 2,84] p=0,0066
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3036								
50 bis <65 Jahre	94/205 (45,9%)	NA [9,04; NA]	51/207 (24,6%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,70; 3,94] p<0,0001	1,86 [1,41; 2,46] p<0,0001	21,20% [12,20%; 30,20%] p<0,0001	2,27 [1,61; 3,19] p<0,0001
≥65 Jahre	38/93 (40,9%)	NA [9,36; NA]	12/87 (13,8%)	NA [12,22; NA]	4,32 [2,07; 9,02] p<0,0001	2,96 [1,66; 5,29] p=0,0002	27,10% [14,70%; 39,40%] p<0,0001	3,61 [1,89; 6,92] p=0,0001
<50 Jahre	16/53 (30,2%)	NA [NA; NA]	11/53 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,68; 4,00] p=0,2673	1,46 [0,75; 2,83] p=0,2706	9,40% [-7,10%;	1,62 [0,75; 3,49] p=0,2208

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
							25,90%] p=0,2622	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3869								
männlich	83/209 (39,7%)	NA [9,79; NA]	36/202 (17,8%)	NA [NA; NA]	3,04 [1,93; 4,79] p<0,0001	2,23 [1,59; 3,13] p<0,0001	21,90%] [13,40%; 30,40%] p<0,0001	2,72 [1,84; 4,02] p<0,0001
weiblich	65/142 (45,8%)	NA [8,54; NA]	38/145 (26,2%)	NA [12,22; NA]	2,38 [1,45; 3,90] p=0,0006	1,75 [1,26; 2,42] p=0,0008	19,60%] [8,70%; 30,40%] p=0,0004	2,11 [1,41; 3,15] p=0,0003
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0295								
IgG	89/202 (44,1%)	NA [9,69; NA]	32/181 (17,7%)	NA [NA; NA]	3,67 [2,29; 5,88] p<0,0001	2,49 [1,75; 3,54] p<0,0001	26,40%] [17,60%; 35,20%] p<0,0001	3,15 [2,10; 4,73] p<0,0001
Nicht-IgG	30/76 (39,5%)	NA [9,36; NA]	27/94 (28,7%)	NA [12,22; NA]	1,62 [0,85; 3,07] p=0,1411	1,37 [0,90; 2,10] p=0,1407	10,80%] [-3,50%; 25,00%] p=0,1406	1,51 [0,90; 2,54] p=0,1226
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4924								
>65 bis 85 kg	65/174 (37,4%)	NA [10,97; NA]	30/145 (20,7%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,38; 3,79] p=0,0012	1,81 [1,24; 2,62] p=0,0019	16,70%] [6,90%; 26,40%] p=0,0008	2,14 [1,39; 3,30] p=0,0006
≤65 kg	45/82 (54,9%)	7,59 [0,92; NA]	32/113 (28,3%)	NA [12,22; NA]	3,08 [1,69; 5,59] p=0,0002	1,94 [1,36; 2,76] p=0,0002	26,60%] [13,00%; 40,20%] p=0,0001	2,60 [1,65; 4,11] p<0,0001
>85 kg	38/95 (40,0%)	NA [9,69; NA]	12/89 (13,5%)	NA [NA; NA]	4,28 [2,05; 8,91] p<0,0001	2,97 [1,66; 5,30] p=0,0002	26,50%] [14,40%;	3,48 [1,82; 6,66] p=0,0002

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2833								
60 bis <90 ml/min	72/146 (49,3%)	9,69 [8,48; NA]	29/139 (20,9%)	NA [NA; NA]	3,69 [2,19; 6,22] p<0,0001	2,36 [1,64; 3,40] p<0,0001	28,50% [17,90%; 39,00%] p<0,0001	3,00 [1,95; 4,62] p<0,0001
≥90 ml/min	62/174 (35,6%)	NA [11,56; NA]	36/181 (19,9%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,38; 3,60] p=0,0009	1,79 [1,26; 2,55] p=0,0012	15,70% [6,60%; 24,90%] p=0,0008	2,09 [1,39; 3,16] p=0,0004
<60 ml/min	14/31 (45,2%)	NA [1,61; NA]	9/27 (33,3%)	12,22 [7,36; 12,22]	1,65 [0,57; 4,79] p=0,3625	1,35 [0,70; 2,62] p=0,3668	11,80% [-13,10%; 36,80%] p=0,3530	1,61 [0,69; 3,72] p=0,2683
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Neutropenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6151								
Stadium I	69/183 (37,7%)	NA [10,97; NA]	36/176 (20,5%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,47; 3,78] p=0,0003	1,84 [1,30; 2,60] p=0,0005	17,30% [8,00%; 26,50%] p=0,0002	2,21 [1,47; 3,31] p=0,0001
Stadium II	55/114 (48,2%)	9,69 [2,79; NA]	26/121 (21,5%)	NA [12,22; NA]	3,41 [1,93; 6,01] p<0,0001	2,25 [1,52; 3,32] p<0,0001	26,80% [15,00%; 38,50%] p<0,0001	2,82 [1,76; 4,50] p<0,0001
Stadium III	24/54 (44,4%)	NA [1,97; NA]	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,06; 5,74] p=0,0348	1,81 [1,02; 3,23] p=0,0422	20,00% [2,00%; 37,90%] p=0,0289	2,07 [1,03; 4,14] p=0,0398
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								

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
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	92/351 (26,2%)	14,52 [13,37; NA]	47/347 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,54; 3,35] p<0,0001	1,94 [1,41; 2,67] p<0,0001	12,70% [6,80%; 18,50%] p<0,0001	2,02 [1,42; 2,88] p<0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8055								
weiß	86/326 (26,4%)	14,52 [13,37; NA]	44/318 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,49; 3,34] p<0,0001	1,91 [1,37; 2,65] p=0,0001	12,50% [6,40%; 18,70%] p<0,0001	2,01 [1,40; 2,89] p=0,0002
andere	6/25 (24,0%)	11,40 [11,40; NA]	3/29 (10,3%)	12,22 [12,22; NA]	2,74 [0,61; 12,35] p=0,1835	2,32 [0,65; 8,33] p=0,1970	13,70% [-6,40%; 33,70%] p=0,1825	2,81 [0,69; 11,45] p=0,1487
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3273								
Europa	81/317 (25,6%)	14,52 [13,37; NA]	37/309 (12,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,65; 3,86] p<0,0001	2,13 [1,50; 3,05] p<0,0001	13,60% [7,60%; 19,60%] p<0,0001	2,23 [1,51; 3,29] p<0,0001
Australien	11/34 (32,4%)	NA [10,12; NA]	10/38 (26,3%)	NA [12,22; NA]	1,34 [0,48; 3,71] p=0,5763	1,23 [0,60; 2,53] p=0,5743	6,00% [-15,00%; 27,10%] p=0,5741	1,42 [0,58; 3,44] p=0,4417
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3947								
normal	81/309 (26,2%)	14,52 [13,37; NA]	43/300 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,41; 3,20] p=0,0003	1,83 [1,31; 2,55] p=0,0004	11,90% [5,60%; 18,20%] p=0,0002	1,93 [1,33; 2,79] p=0,0005

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
beeinträchtigt	11/42 (26,2%)	NA [11,07; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	3,81 [1,11; 13,10] p=0,0270	3,08 [1,06; 8,94] p=0,0388	17,70% [2,20%; 33,20%] p=0,0254	3,43 [1,09; 10,79] p=0,0349
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1691								
Standardrisiko	61/262 (23,3%)	14,52 [13,37; NA]	37/262 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,18; 2,90] p=0,0072	1,65 [1,14; 2,39] p=0,0082	9,20% [2,50%; 15,80%] p=0,0068	1,65 [1,09; 2,48] p=0,0172
Hochrisiko	29/74 (39,2%)	NA [9,92; NA]	10/75 (13,3%)	NA [NA; NA]	4,19 [1,86; 9,45] p=0,0003	2,94 [1,54; 5,59] p=0,0010	25,90% [12,30%; 39,40%] p=0,0002	3,52 [1,71; 7,23] p=0,0006
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0373								
<65 Jahre	52/258 (20,2%)	NA [NA; NA]	34/260 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,05; 2,69] p=0,0306	1,54 [1,04; 2,29] p=0,0325	7,10% [0,70%; 13,50%] p=0,0298	1,56 [1,01; 2,40] p=0,0438
≥65 Jahre	40/93 (43,0%)	13,37 [9,46; 14,52]	13/87 (14,9%)	NA [11,99; NA]	4,30 [2,10; 8,81] p<0,0001	2,88 [1,66; 5,00] p=0,0002	28,10% [15,50%; 40,60%] p<0,0001	3,43 [1,83; 6,43] p=0,0001
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1468								
ECOG-PS 0	54/218 (24,8%)	14,52 [13,37; NA]	22/224 (9,8%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,77; 5,17] p<0,0001	2,52 [1,59; 3,99] p<0,0001	14,90% [8,00%;]	2,59 [1,58; 4,26] p=0,0002

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
							21,90% p<0,0001	
ECOG-PS ≥1	38/133 (28,6%)	NA [NA; NA]	25/123 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,88; 2,80] p=0,1267	1,41 [0,90; 2,19] p=0,1303	8,20% [-2,20%; 18,70%] p=0,1225	1,50 [0,91; 2,49] p=0,1150
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0954								
50 bis <65 Jahre	46/205 (22,4%)	NA [NA; NA]	31/207 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,99; 2,72] p=0,0523	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0547	7,50% [0,00%; 15,00%] p=0,0511	1,49 [0,94; 2,35] p=0,0863
≥65 Jahre	40/93 (43,0%)	13,37 [9,46; 14,52]	13/87 (14,9%)	NA [11,99; NA]	4,30 [2,10; 8,81] p<0,0001	2,88 [1,66; 5,00] p=0,0002	28,10% [15,50%; 40,60%] p<0,0001	3,43 [1,83; 6,43] p=0,0001
<50 Jahre	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [12,22; NA]	2,13 [0,50; 9,00] p=0,2981	2,00 [0,53; 7,58] p=0,3080	5,70% [-4,90%; 16,20%] p=0,2933	2,14 [0,53; 8,59] p=0,2825
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9932								
männlich	60/209 (28,7%)	13,37 [12,03; NA]	31/202 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,37; 3,61] p=0,0011	1,87 [1,27; 2,76] p=0,0016	13,40% [5,50%; 21,30%] p=0,0009	2,05 [1,33; 3,17] p=0,0012
weiblich	32/142 (22,5%)	14,52 [14,52; NA]	16/145 (11,0%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,22; 4,50] p=0,0092	2,04 [1,17; 3,55] p=0,0115	11,50% [2,90%; 20,10%] p=0,0084	2,04 [1,12; 3,72] p=0,0200
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8911								

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
IgG	49/202 (24,3%)	14,52 [13,37; NA]	21/181 (11,6%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,40; 4,26] p=0,0014	2,09 [1,31; 3,35] p=0,0021	12,70% [5,10%; 20,20%] p=0,0010	2,12 [1,27; 3,55] p=0,0041
Nicht-IgG	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,10; 5,39] p=0,0251	2,06 [1,08; 3,94] p=0,0288	13,50% [1,60%; 25,50%] p=0,0266	2,21 [1,08; 4,52] p=0,0300
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1918								
>65 bis 85 kg	48/174 (27,6%)	14,52 [12,03; NA]	24/145 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,11; 3,33] p=0,0191	1,67 [1,08; 2,58] p=0,0221	11,00% [2,10%; 20,00%] p=0,0161	1,75 [1,07; 2,86] p=0,0260
>85 kg	27/95 (28,4%)	13,37 [NA; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	4,65 [1,91; 11,34] p=0,0003	3,61 [1,66; 7,88] p=0,0012	20,60% [9,90%; 31,20%] p=0,0002	3,94 [1,71; 9,06] p=0,0013
≤65 kg	17/82 (20,7%)	NA [NA; NA]	16/113 (14,2%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,75; 3,36] p=0,2281	1,46 [0,79; 2,72] p=0,2286	6,60% [-4,30%; 17,40%] p=0,2363	1,50 [0,76; 2,97] p=0,2446
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7771								
60 bis <90 ml/min	40/146 (27,4%)	14,52 [14,52; NA]	18/139 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,37; 4,69] p=0,0025	2,12 [1,28; 3,51] p=0,0037	14,40% [5,30%; 23,60%] p=0,0019	2,21 [1,27; 3,86] p=0,0053
≥90 ml/min	36/174 (20,7%)	13,37 [NA; NA]	20/181 (11,0%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,16; 3,80] p=0,0129	1,87 [1,13; 3,10] p=0,0150	9,60% [2,10%; 17,20%] p=0,0124	1,96 [1,13; 3,40] p=0,0159

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
<60 ml/min	16/31 (51,6%)	10,05 [6,18; NA]	9/27 (33,3%)	11,99 [9,82; 11,99]	2,13 [0,73; 6,20] p=0,1645	1,55 [0,82; 2,92] p=0,1758	18,30% [-6,70%; 43,30%] p=0,1520	1,64 [0,72; 3,72] p=0,2345
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3646								
Stadium II	37/114 (32,5%)	13,37 [11,07; NA]	15/121 (12,4%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,74; 6,62] p=0,0002	2,62 [1,52; 4,50] p=0,0005	20,10% [9,70%; 30,50%] p=0,0002	2,80 [1,54; 5,10] p=0,0008
Stadium I	35/183 (19,1%)	14,52 [NA; NA]	20/176 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,02; 3,34] p=0,0415	1,68 [1,01; 2,80] p=0,0450	7,80% [0,40%; 15,10%] p=0,0392	1,73 [0,99; 3,00] p=0,0527
Stadium III	20/54 (37,0%)	NA [9,46; NA]	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,77; 4,26] p=0,1715	1,51 [0,83; 2,76] p=0,1782	12,50% [-5,10%; 30,20%] p=0,1631	1,54 [0,75; 3,16] p=0,2362
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	2/347 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,70 [1,24; 26,23] p=0,0125	5,44 [1,22; 24,23] p=0,0264	2,60% [0,60%; 4,50%] p=0,0114	5,40 [1,20; 24,36] p=0,0283
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9936								
weiß	10/326 (3,1%)	NA [NA; NA]	2/318 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,00 [1,09; 23,00] p=0,0222	4,88 [1,08; 22,09] p=0,0397	2,40% [0,40%; 4,50%] p=0,0206	4,89 [1,07; 22,32] p=0,0404
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; NA]	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							11,70% p=0,3074	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9916								
Europa	11/317 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/309 (0,3%)	NA [NA; NA]	11,07 [1,42; 86,28] p=0,0041	10,72 [1,39; 82,55] p=0,0227	3,10% [1,00%; 5,30%] p=0,0035	10,78 [1,39; 83,53] p=0,0228
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3108	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9922								
normal	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/300 (0,7%)	NA [NA; NA]	4,98 [1,08; 22,94] p=0,0227	4,85 [1,07; 21,97] p=0,0403	2,60% [0,40%; 4,70%] p=0,0207	4,88 [1,07; 22,29] p=0,0406
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Standardrisiko	8/262 (3,1%)	NA [NA; NA]	2/262 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,86; 19,47] p=0,0556	4,00 [0,86; 18,66] p=0,0777	2,30% [0,00%; 4,60%] p=0,0545	4,00 [0,85; 18,82] p=0,0796
Hochrisiko	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-1,00%; 6,40%] p=0,1516	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9929								
<65 Jahre	7/258 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/260 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,60 [0,74; 17,48] p=0,0908	3,53 [0,74; 16,82] p=0,1137	1,90% [-0,30%; 4,20%] p=0,0902	3,52 [0,73; 16,93] p=0,1168
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,40%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9898								
ECOG-PS ≥1	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/123 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,00% [2,00%; 10,10%] p=0,0035	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS 0	3/218 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/224 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,26; 9,36] p=0,6314	1,54 [0,26; 9,13] p=0,6337	0,50% [-1,50%; 2,50%] p=0,6319	1,51 [0,25; 9,04] p=0,6514
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9999								
50 bis <65 Jahre	6/205 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	3,09 [0,62; 15,49] p=0,1498	3,03 [0,62; 14,83] p=0,1715	2,00% [-0,70%; 4,60%] p=0,1492	3,01 [0,61; 14,91] p=0,1772
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [0,20%; 8,40%] p=0,0409	NA [NA; NA] NA
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7364								

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	7/209 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/202 (0,5%)	NA [NA; NA]	6,96 [0,85; 57,13] p=0,0365	6,77 [0,84; 54,50] p=0,0725	2,90% [0,20%; 5,50%] p=0,0330	6,84 [0,84; 55,60] p=0,0721
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	1/145 (0,7%)	NA [NA; NA]	4,17 [0,46; 37,81] p=0,1692	4,08 [0,46; 36,10] p=0,2056	2,10% [-0,90%; 5,20%] p=0,1697	4,10 [0,46; 36,70] p=0,2067
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9937								
Nicht-IgG	5/76 (6,6%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,60% [1,00%; 12,20%] p=0,0207	NA [NA; NA] NA
IgG	2/202 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/181 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,16; 20,02] p=0,6281	1,79 [0,16; 19,60] p=0,6326	0,40% [-1,30%; 2,20%] p=0,6222	1,77 [0,16; 19,49] p=0,6421
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,9790								
>85 kg	6/95 (6,3%)	NA [NA; NA]	1/89 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,93 [0,70; 50,29] p=0,0665	5,62 [0,69; 45,77] p=0,1066	5,20% [-0,20%; 10,60%] p=0,0576	5,67 [0,68; 47,11] p=0,1079
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	4,25 [0,43; 41,64] p=0,1785	4,13 [0,44; 39,04] p=0,2154	2,80% [-1,60%; 7,20%] p=0,2182	4,15 [0,43; 39,93] p=0,2175
>65 bis 85 kg	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,70%] p=0,1549	NA [NA; NA] NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8904								

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
≥90 ml/min	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [0,40%; 5,40%] p=0,0233	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	4/146 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/139 (0,7%)	NA [NA; NA]	3,89 [0,43; 35,22] p=0,1949	3,81 [0,43; 33,65] p=0,2291	2,00% [-1,00%; 5,00%] p=0,1865	3,75 [0,42; 33,60] p=0,2366
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,15; 20,95] p=0,6403	1,74 [0,17; 18,16] p=0,6426	2,70% [-8,50%; 14,00%] p=0,6307	1,76 [0,16; 19,39] p=0,6450
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,8062								
Stadium II	5/114 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/121 (0,8%)	NA [NA; NA]	5,50 [0,63; 47,86] p=0,0845	5,31 [0,63; 44,74] p=0,1249	3,60% [-0,50%; 7,70%] p=0,0881	5,25 [0,61; 44,97] p=0,1299
Stadium I	4/183 (2,2%)	NA [NA; NA]	0/176 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [0,10%; 4,30%] p=0,0431	NA [NA; NA] NA
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	1/49 (2,0%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,16; 21,02] p=0,6179	1,81 [0,17; 19,40] p=0,6220	1,70% [-4,70%; 8,10%] p=0,6109	1,82 [0,17; 20,12] p=0,6233
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3))								
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,06; 0,72] p=0,0065	0,21 [0,06; 0,73] p=0,0140	-3,20% [-5,50%; -0,90%] p=0,0064	0,21 [0,06; 0,72] p=0,0132
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9865								

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	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA [NA; NA] NA
weiß	1/326 (0,3%)	NA [NA; NA]	14/318 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,51] p=0,0006	0,07 [0,01; 0,53] p=0,0098	-4,10% [-6,40%; -1,80%] p=0,0006	0,07 [0,01; 0,52] p=0,0094
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9924								
Europa	3/317 (0,9%)	NA [NA; NA]	13/309 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,77] p=0,0098	0,23 [0,07; 0,78] p=0,0189	-3,30% [-5,70%; -0,80%] p=0,0099	0,22 [0,06; 0,77] p=0,0179
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3108	NA [NA; NA] p=0,9975
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3946								
normal	2/309 (0,6%)	NA [NA; NA]	12/300 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,04; 0,70] p=0,0058	0,16 [0,04; 0,72] p=0,0165	-3,40% [-5,70%; -1,00%] p=0,0060	0,16 [0,04; 0,71] p=0,0158
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 6,28] p=0,6267	0,56 [0,05; 5,95] p=0,6302	-1,90% [-9,30%; 5,50%] p=0,6189	0,55 [0,05; 6,04] p=0,6229
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9999								

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
Standardrisiko	3/262 (1,1%)	NA [NA; NA]	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0185	0,25 [0,07; 0,88] p=0,0302	-3,40% [-6,30%; -0,60%] p=0,0178	0,24 [0,07; 0,86] p=0,0287
Hochrisiko	0/74 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30% [-3,90%; 1,30%] p=0,3141	NA [NA; NA] p=0,9975
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [6,57; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9984
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9916								
<65 Jahre	3/258 (1,2%)	NA [NA; NA]	11/260 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,07; 0,97] p=0,0315	0,28 [0,08; 0,97] p=0,0454	-3,10% [-5,80%; -0,30%] p=0,0302	0,27 [0,07; 0,96] p=0,0434
≥65 Jahre	0/93 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-7,30%; 0,40%] p=0,0779	NA [NA; NA] p=0,9956
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3774								
ECOG-PS ≥1	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	5/123 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,07; 1,89] p=0,2102	0,37 [0,07; 1,87] p=0,2293	-2,60% [-6,60%; 1,50%] p=0,2159	0,36 [0,07; 1,88] p=0,2268
ECOG-PS 0	1/218 (0,5%)	NA [NA; NA]	9/224 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,88] p=0,0120	0,11 [0,01; 0,89] p=0,0387	-3,60% [-6,30%; -0,80%] p=0,0104	0,11 [0,01; 0,88] p=0,0369

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9999								
50 bis <65 Jahre	3/205 (1,5%)	NA [NA; NA]	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,08] p=0,0509	0,30 [0,09; 1,08] p=0,0665	-3,40% [-6,70%; 0,00%] p=0,0489	0,29 [0,08; 1,07] p=0,0639
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-5,50%; 1,80%] p=0,3127	NA [NA; NA] p=0,9975
≥65 Jahre	0/93 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-7,30%; 0,40%] p=0,0779	NA [NA; NA] p=0,9956
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9255								
weiblich	2/142 (1,4%)	NA [NA; NA]	9/145 (6,2%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,05; 1,02] p=0,0346	0,23 [0,05; 1,03] p=0,0549	-4,80% [-9,20%; -0,40%] p=0,0318	0,22 [0,05; 1,01] p=0,0512
männlich	1/209 (0,5%)	NA [NA; NA]	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,64] p=0,0919	0,19 [0,02; 1,64] p=0,1319	-2,00% [-4,30%; 0,30%] p=0,0941	0,19 [0,02; 1,65] p=0,1330
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9942								
IgG	1/202 (0,5%)	NA [NA; NA]	9/181 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0061	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0279	-4,50% [-7,80%; -1,20%] p=0,0080	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0269

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
Nicht-IgG	0/76 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-5,00%; 0,80%] p=0,1529	NA [NA; NA] p=0,9965
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6521								
>85 kg	2/95 (2,1%)	NA [NA; NA]	3/89 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,10; 3,78] p=0,5988	0,63 [0,11; 3,65] p=0,6013	-1,30% [-6,00%; 3,50%] p=0,6002	0,62 [0,10; 3,71] p=0,6005
>65 bis 85 kg	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,40] p=0,0604	0,17 [0,02; 1,41] p=0,1001	-2,90% [-6,00%; 0,30%] p=0,0761	0,16 [0,02; 1,40] p=0,0983
≤65 kg	0/82 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/113 (5,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30% [-9,40%; -1,20%] p=0,0118	NA [NA; NA] p=0,9940
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3103								
60 bis <90 ml/min	2/146 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,13; 6,85] p=0,9606	0,95 [0,14; 6,67] p=0,9605	-0,10% [-2,80%; 2,70%] p=0,9606	0,94 [0,13; 6,71] p=0,9548
≥90 ml/min	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0072	0,10 [0,01; 0,80] p=0,0301	-5,00% [-8,50%; -1,40%] p=0,0057	0,10 [0,01; 0,79] p=0,0293
<60 ml/min	0/31 (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=0,9977

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
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ermüdung (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)), Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9781								
Stadium I	2/183 (1,1%)	NA [NA; NA]	7/176 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,27 [0,06; 1,30] p=0,0810	0,28 [0,06; 1,30] p=0,1041	-2,90% [-6,10%; 0,40%] p=0,0826	0,27 [0,06; 1,30] p=0,1026
Stadium II	1/114 (0,9%)	NA [NA; NA]	5/121 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,02; 1,78] p=0,1146	0,21 [0,03; 1,79] p=0,1542	-3,30% [-7,20%; 0,70%] p=0,1052	0,21 [0,02; 1,77] p=0,1508
Stadium III	0/54 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,10% [-9,60%; 1,50%] p=0,1487	NA [NA; NA] p=0,9964

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

UE von besonderem Interesse – sARR und IRR

Tabelle-51 (Anhang 4-H): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *UE von besonderem Interesse – sARR und IRR*

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. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	19/351 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [3,00%; 7,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=1,0000								
männlich	12/209 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/202 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [2,60%; 8,90%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
weiblich	7/142 (4,9%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [1,40%; 8,50%] p=0,0067	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9999								
<65 Jahre	13/258 (5,0%)	NA [NA; NA]	0/260 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00% [2,40%; 7,70%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [1,50%; 11,40%] p=0,0113	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%;	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] (Monate) b	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] (Monate) b	OR [95%-KI] p-Wert c	RR [95%-KI] p-Wert c	RD [95%-KI] p-Wert c	HR [95%-KI] p-Wert d
							5,50% p=0,3127	
50 bis <65 Jahre	12/205 (5,9%)	NA [NA; NA]	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [2,60%; 9,10%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [1,50%; 11,40%] p=0,0113	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	18/326 (5,5%)	NA [NA; NA]	0/318 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [3,00%; 8,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,80% [1,00%; 12,50%] p=0,0206	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	14/262 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/262 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,60%; 8,10%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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 - sARR und IRR, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9999								

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 0	10/218 (4,6%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [1,80%; 7,40%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS ≥1	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	0/123 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,80% [2,50%; 11,00%] p=0,0019	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=1,0000								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-3,00%; 9,40%] p=0,3094	NA [NA; NA] NA
60 bis <90 ml/min	11/146 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/139 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [3,30%; 11,80%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
≥90 ml/min	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [1,10%; 6,90%] p=0,0069	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9998								
normal	18/309 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/300 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,80% [3,20%; 8,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - sARR und IRR, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9998								
Europa	15/317 (4,7%)	NA [NA; NA]	0/309 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70% [2,40%; 7,10%] p<0,0001	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] (Monate) b	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI] (Monate) b	OR [95%-KI] p-Wert c	RR [95%-KI] p-Wert c	RD [95%-KI] p-Wert c	HR [95%-KI] p-Wert d
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [0,90%; 22,60%] p=0,0332	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle-52 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	0/347 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,10% [2,80%; 7,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9999								
männlich	12/209 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/202 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [2,60%; 8,90%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
weiblich	6/142 (4,2%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [0,90%; 7,50%] p=0,0123	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<65 Jahre	13/258 (5,0%)	NA [NA; NA]	0/260 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,00% [2,40%; 7,70%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,80%; 10,00%] p=0,0215	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=1,0000								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA

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
50 bis <65 Jahre	11/205 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,30%; 8,50%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,80%; 10,00%] p=0,0215	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	16/326 (4,9%)	NA [NA; NA]	0/318 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [2,60%; 7,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=1,0000								
Stadium I	10/183 (5,5%)	NA [NA; NA]	0/176 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [2,20%; 8,80%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
Stadium II	6/114 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/121 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [1,20%; 9,40%] p=0,0118	NA [NA; NA] NA
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-1,30%; 8,70%] p=0,1495	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=1,0000								
IgG	11/202 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/181 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [2,30%; 8,60%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [0,20%;]	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							10,30% p=0,0399	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	3/74 (4,1%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [-0,40%; 8,50%] p=0,0770	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	14/262 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/262 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,60%; 8,10%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,9999								
ECOG-PS 0	12/218 (5,5%)	NA [NA; NA]	0/224 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50% [2,50%; 8,50%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
ECOG-PS ≥1	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	0/123 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50% [1,00%; 8,00%] p=0,0122	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=1,0000								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,70%] p=0,0776	NA [NA; NA] NA
>65 bis 85 kg	10/174 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/145 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [2,30%; 9,20%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/89 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [0,80%; 9,80%] p=0,0216	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9999								
normal	15/309 (4,9%)	NA [NA; NA]	0/300 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [2,50%; 7,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
beeinträchtigt	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-0,60%; 14,90%] p=0,0723	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Reaktionen an der Injektionsstelle, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9998								
Europa	14/317 (4,4%)	NA [NA; NA]	0/309 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [2,20%; 6,70%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [0,90%; 22,60%] p=0,0332	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation ZytopenieTabelle-53 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	239/351 (68,1%)	1,64 [0,95; 3,25]	187/347 (53,9%)	9,23 [7,62; 10,38]	1,83 [1,34; 2,49] p=0,0001	1,26 [1,12; 1,42] p=0,0002	14,20% [7,00%; 21,30%] p=0,0001	1,57 [1,29; 1,90] p<0,0001
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2383								
männlich	135/209 (64,6%)	1,77 [0,95; 5,42]	97/202 (48,0%)	10,64 [8,80; NA]	1,98 [1,33; 2,93] p=0,0007	1,34 [1,13; 1,60] p=0,0009	16,60% [7,10%; 26,00%] p=0,0006	1,72 [1,32; 2,24] p<0,0001
weiblich	104/142 (73,2%)	0,97 [0,85; 3,25]	90/145 (62,1%)	5,75 [3,22; 9,13]	1,67 [1,01; 2,76] p=0,0436	1,18 [1,00; 1,39] p=0,0446	11,20% [0,40%; 21,90%] p=0,0415	1,42 [1,07; 1,89] p=0,0146
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2533								
<65 Jahre	176/258 (68,2%)	1,74 [0,95; 4,93]	146/260 (56,2%)	8,80 [6,04; 9,72]	1,68 [1,17; 2,40] p=0,0047	1,22 [1,06; 1,39] p=0,0050	12,10% [3,80%; 20,30%] p=0,0043	1,49 [1,20; 1,86] p=0,0004
≥65 Jahre	63/93 (67,7%)	1,41 [0,72; 2,50]	41/87 (47,1%)	11,66 [7,92; NA]	2,36 [1,29; 4,32] p=0,0053	1,44 [1,10; 1,87] p=0,0069	20,60% [6,50%; 34,80%] p=0,0043	1,89 [1,27; 2,81] p=0,0016
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4378								

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
<50 Jahre	33/53 (62,3%)	4,50 [0,72; 9,23]	26/53 (49,1%)	10,48 [7,79; NA]	1,71 [0,79; 3,71] p=0,1732	1,27 [0,90; 1,79] p=0,1759	13,20% [-5,50%; 32,00%] p=0,1673	1,73 [1,02; 2,91] p=0,0406
50 bis <65 Jahre	143/205 (69,8%)	1,64 [0,92; 4,73]	120/207 (58,0%)	8,15 [5,22; 9,56]	1,67 [1,11; 2,51] p=0,0129	1,20 [1,04; 1,39] p=0,0135	11,80% [2,60%; 21,00%] p=0,0121	1,44 [1,13; 1,84] p=0,0033
≥65 Jahre	63/93 (67,7%)	1,41 [0,72; 2,50]	41/87 (47,1%)	11,66 [7,92; NA]	2,36 [1,29; 4,32] p=0,0053	1,44 [1,10; 1,87] p=0,0069	20,60% [6,50%; 34,80%] p=0,0043	1,89 [1,27; 2,81] p=0,0016
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5309								
weiß	221/326 (67,8%)	1,64 [0,95; 3,48]	174/318 (54,7%)	9,10 [7,29; 9,82]	1,74 [1,26; 2,40] p=0,0007	1,24 [1,09; 1,40] p=0,0008	13,10% [5,60%; 20,50%] p=0,0006	1,56 [1,28; 1,91] p<0,0001
andere	18/25 (72,0%)	1,05 [0,72; 8,54]	13/29 (44,8%)	12,22 [0,53; NA]	3,17 [1,01; 9,89] p=0,0461	1,61 [1,00; 2,58] p=0,0491	27,20% [1,90%; 52,40%] p=0,0349	1,89 [0,90; 3,95] p=0,0908
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0031								
Stadium I	105/183 (57,4%)	5,52 [2,20; 9,92]	98/176 (55,7%)	9,46 [7,92; 10,48]	1,07 [0,71; 1,63] p=0,7463	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7461	1,70% [-8,60%; 12,00%] p=0,7460	1,18 [0,90; 1,56] p=0,2406
Stadium II	89/114 (78,1%)	0,72 [0,72; 1,41]	57/121 (47,1%)	11,99 [5,58; NA]	4,00 [2,26; 7,06] p<0,0001	1,66 [1,34; 2,05] p<0,0001	31,00% [19,30%; 42,70%] p<0,0001	2,40 [1,72; 3,36] p<0,0001
Stadium III	45/54 (83,3%)	0,69 [0,49; 1,71]	32/49 (65,3%)	2,66 [0,59; 9,30]	2,66 [1,05; 6,71] p=0,0363	1,28 [1,01; 1,62] p=0,0433	18,00% [1,40%;	1,58 [1,00; 2,49] p=0,0496

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
							34,70% p=0,0336	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7607								
IgG	141/202 (69,8%)	1,64 [0,85; 2,79]	95/181 (52,5%)	9,33 [7,79; 11,66]	2,09 [1,38; 3,18] p=0,0005	1,33 [1,13; 1,57] p=0,0007	17,30% [7,70%; 27,00%] p=0,0004	1,68 [1,29; 2,18] p=0,0001
Nicht-IgG	53/76 (69,7%)	0,97 [0,72; 4,50]	54/94 (57,4%)	8,15 [2,83; 11,99]	1,71 [0,90; 3,23] p=0,1000	1,21 [0,97; 1,53] p=0,0963	12,30% [-2,10%; 26,70%] p=0,0937	1,50 [1,03; 2,20] p=0,0350
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5423								
Hochrisiko	54/74 (73,0%)	0,72 [0,59; 1,51]	43/75 (57,3%)	9,23 [5,16; 11,99]	2,01 [1,01; 4,00] p=0,0460	1,27 [1,00; 1,62] p=0,0484	15,60% [0,60%; 30,70%] p=0,0422	1,82 [1,22; 2,73] p=0,0036
Standardrisiko	175/262 (66,8%)	1,86 [0,99; 5,19]	138/262 (52,7%)	9,33 [6,93; 11,66]	1,81 [1,27; 2,57] p=0,0010	1,27 [1,10; 1,46] p=0,0011	14,10% [5,80%; 22,40%] p=0,0009	1,53 [1,22; 1,91] p=0,0002
Unbestimmt	10/15 (66,7%)	2,79 [0,69; NA]	6/10 (60,0%)	7,79 [0,26; NA]	1,33 [0,25; 7,01] p=0,7389	1,11 [0,60; 2,06] p=0,7390	6,70% [-31,90%; 45,30%] p=0,7351	1,26 [0,46; 3,48] p=0,6592
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7764								
ECOG-PS 0	145/218 (66,5%)	1,87 [1,28; 5,39]	113/224 (50,4%)	9,69 [8,05; 11,73]	1,95 [1,33; 2,87] p=0,0006	1,32 [1,12; 1,55] p=0,0007	16,10% [7,00%; 25,10%] p=0,0005	1,64 [1,28; 2,10] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	94/133 (70,7%)	0,92 [0,72; 1,97]	74/123 (60,2%)	8,05 [2,66; 9,72]	1,60 [0,95; 2,68] p=0,0774	1,18 [0,98; 1,41] p=0,0807	10,50% [-1,10%;	1,47 [1,08; 1,99] p=0,0144

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=0,0758	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8884								
≤65 kg	63/82 (76,8%)	0,81 [0,72; 1,64]	71/113 (62,8%)	7,29 [4,67; 9,33]	1,96 [1,03; 3,72] p=0,0379	1,22 [1,02; 1,47] p=0,0331	14,00% [1,20%; 26,80%] p=0,0315	1,75 [1,24; 2,47] p=0,0013
>65 bis 85 kg	118/174 (67,8%)	1,61 [0,95; 4,93]	79/145 (54,5%)	9,30 [5,75; 11,73]	1,76 [1,12; 2,78] p=0,0148	1,25 [1,04; 1,49] p=0,0175	13,30% [2,70%; 24,00%] p=0,0143	1,54 [1,16; 2,06] p=0,0030
>85 kg	58/95 (61,1%)	5,39 [1,38; 9,69]	37/89 (41,6%)	NA [9,04; NA]	2,20 [1,22; 3,97] p=0,0084	1,47 [1,09; 1,97] p=0,0104	19,50% [5,30%; 33,70%] p=0,0071	1,72 [1,14; 2,60] p=0,0102
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6666								
<60 ml/min	25/31 (80,6%)	0,72 [0,49; 3,48]	18/27 (66,7%)	5,65 [0,95; 11,99]	2,08 [0,63; 6,90] p=0,2293	1,21 [0,88; 1,66] p=0,2401	14,00% [-8,60%; 36,60%] p=0,2249	1,64 [0,88; 3,04] p=0,1177
60 bis <90 ml/min	107/146 (73,3%)	0,72 [0,72; 1,97]	77/139 (55,4%)	8,31 [5,26; 10,28]	2,21 [1,34; 3,63] p=0,0016	1,32 [1,11; 1,58] p=0,0021	17,90% [6,90%; 28,80%] p=0,0014	1,70 [1,27; 2,29] p=0,0004
≥90 ml/min	107/174 (61,5%)	2,79 [1,58; 8,31]	92/181 (50,8%)	10,38 [8,15; NA]	1,54 [1,01; 2,36] p=0,0433	1,21 [1,00; 1,46] p=0,0440	10,70% [0,40%; 20,90%] p=0,0417	1,46 [1,11; 1,94] p=0,0077
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8317								
normal	210/309 (68,0%)	1,61 [0,95; 3,48]	162/300 (54,0%)	9,23 [7,79; 10,41]	1,81 [1,30; 2,51] p=0,0004	1,26 [1,11; 1,43] p=0,0005	14,00% [6,30%;	1,60 [1,30; 1,97] p<0,0001

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
							21,60% p=0,0004	
beeinträchtigt	29/42 (69,0%)	1,99 [0,72; 5,82]	25/47 (53,2%)	9,76 [0,95; NA]	1,96 [0,82; 4,68] p=0,1285	1,30 [0,93; 1,82] p=0,1281	15,90% [-4,10%; 35,80%] p=0,1197	1,44 [0,84; 2,46] p=0,1831
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1067								
Europa	220/317 (69,4%)	1,45 [0,92; 1,97]	164/309 (53,1%)	9,46 [7,92; 10,48]	2,00 [1,45; 2,78] p<0,0001	1,31 [1,15; 1,49] p<0,0001	16,30% [8,80%; 23,90%] p<0,0001	1,67 [1,36; 2,04] p<0,0001
Australien	19/34 (55,9%)	9,46 [0,72; NA]	23/38 (60,5%)	7,39 [4,53; 12,22]	0,83 [0,32; 2,11] p=0,6919	0,92 [0,62; 1,37] p=0,6912	-4,60% [-27,40%; 18,20%] p=0,6898	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8377
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	200/351 (57,0%)	8,31 [4,99; 9,23]	130/347 (37,5%)	NA [11,99; NA]	2,23 [1,64; 3,02] p<0,0001	1,52 [1,29; 1,79] p<0,0001	19,50% [12,30%; 26,80%] p<0,0001	1,87 [1,50; 2,34] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5406								
männlich	117/209 (56,0%)	7,79 [4,60; 9,36]	72/202 (35,6%)	NA [11,73; NA]	2,30 [1,54; 3,42] p<0,0001	1,57 [1,26; 1,96] p<0,0001	20,30% [10,90%; 29,80%] p<0,0001	2,00 [1,49; 2,69] p<0,0001
weiblich	83/142 (58,5%)	8,31 [1,64; 10,12]	58/145 (40,0%)	NA [10,19; NA]	2,11 [1,32; 3,38] p=0,0018	1,46 [1,15; 1,86] p=0,0022	18,50% [7,10%; 29,80%] p=0,0015	1,75 [1,25; 2,45] p=0,0011
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1158								

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 Jahre	144/258 (55,8%)	8,54 [5,45; 9,30]	102/260 (39,2%)	NA [10,84; NA]	1,96 [1,38; 2,78] p=0,0002	1,42 [1,18; 1,71] p=0,0002	16,60% [8,10%; 25,10%] p=0,0001	1,71 [1,33; 2,21] p<0,0001
≥65 Jahre	56/93 (60,2%)	2,00 [1,15; 10,64]	28/87 (32,2%)	NA [10,61; NA]	3,19 [1,73; 5,88] p=0,0002	1,87 [1,32; 2,65] p=0,0004	28,00% [14,10%; 42,00%] p<0,0001	2,48 [1,57; 3,91] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2896								
<50 Jahre	25/53 (47,2%)	NA [5,45; NA]	18/53 (34,0%)	NA [10,48; NA]	1,74 [0,79; 3,80] p=0,1682	1,39 [0,87; 2,23] p=0,1719	13,20% [-5,30%; 31,70%] p=0,1623	1,71 [0,93; 3,14] p=0,0864
50 bis <65 Jahre	119/205 (58,0%)	8,31 [4,73; 9,23]	84/207 (40,6%)	NA [10,28; NA]	2,03 [1,37; 3,00] p=0,0004	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0005	17,50% [8,00%; 27,00%] p=0,0003	1,72 [1,30; 2,27] p=0,0002
≥65 Jahre	56/93 (60,2%)	2,00 [1,15; 10,64]	28/87 (32,2%)	NA [10,61; NA]	3,19 [1,73; 5,88] p=0,0002	1,87 [1,32; 2,65] p=0,0004	28,00% [14,10%; 42,00%] p<0,0001	2,48 [1,57; 3,91] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9273								
weiß	185/326 (56,7%)	8,31 [4,96; 9,27]	119/318 (37,4%)	NA [11,73; NA]	2,19 [1,60; 3,01] p<0,0001	1,52 [1,28; 1,80] p<0,0001	19,30% [11,80%; 26,90%] p<0,0001	1,89 [1,50; 2,38] p<0,0001
andere	15/25 (60,0%)	8,54 [0,72; NA]	11/29 (37,9%)	12,22 [6,90; NA]	2,46 [0,82; 7,35] p=0,1089	1,58 [0,90; 2,78] p=0,1116	22,10% [-4,00%; 48,20%] p=0,0973	1,93 [0,88; 4,24] p=0,1018
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0494								

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 I	89/183 (48,6%)	9,69 [8,54; 14,52]	62/176 (35,2%)	NA [11,73; NA]	1,74 [1,14; 2,66] p=0,0102	1,38 [1,08; 1,77] p=0,0113	13,40% [3,30%; 23,50%] p=0,0094	1,68 [1,21; 2,32] p=0,0019
Stadium II	75/114 (65,8%)	1,71 [0,92; 7,39]	41/121 (33,9%)	NA [11,99; NA]	3,75 [2,19; 6,44] p<0,0001	1,94 [1,47; 2,57] p<0,0001	31,90% [19,80%; 44,00%] p<0,0001	2,67 [1,82; 3,91] p<0,0001
Stadium III	36/54 (66,7%)	1,92 [0,72; 8,31]	27/49 (55,1%)	5,72 [2,10; NA]	1,63 [0,73; 3,62] p=0,2314	1,21 [0,88; 1,66] p=0,2364	11,60% [-7,20%; 30,30%] p=0,2270	1,31 [0,80; 2,17] p=0,2841
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2136								
IgG	117/202 (57,9%)	6,04 [2,33; 9,69]	59/181 (32,6%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,87; 4,32] p<0,0001	1,78 [1,40; 2,26] p<0,0001	25,30% [15,70%; 35,00%] p<0,0001	2,25 [1,65; 3,08] p<0,0001
Nicht-IgG	42/76 (55,3%)	8,54 [0,99; NA]	40/94 (42,6%)	11,99 [9,72; NA]	1,67 [0,91; 3,07] p=0,1002	1,30 [0,95; 1,77] p=0,0984	12,70% [-2,30%; 27,70%] p=0,0967	1,58 [1,02; 2,44] p=0,0387
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2578								
Hochrisiko	48/74 (64,9%)	1,41 [0,72; 6,70]	29/75 (38,7%)	NA [10,19; NA]	2,93 [1,50; 5,70] p=0,0014	1,68 [1,21; 2,33] p=0,0022	26,20% [10,70%; 41,70%] p=0,0009	2,55 [1,60; 4,07] p<0,0001
Standardrisiko	146/262 (55,7%)	8,54 [5,52; 9,36]	99/262 (37,8%)	NA [11,73; NA]	2,07 [1,46; 2,94] p<0,0001	1,48 [1,22; 1,78] p<0,0001	17,90% [9,50%; 26,30%] p<0,0001	1,73 [1,34; 2,24] p<0,0001
Unbestimmt	6/15 (40,0%)	NA [0,72; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,92; NA]	2,67 [0,41; 17,17] p=0,3035	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	20,00% [-15,10%;	2,14 [0,43; 10,63] p=0,3539

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
							55,10% p=0,2635	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3021								
ECOG-PS 0	123/218 (56,4%)	8,54 [5,45; 9,36]	76/224 (33,9%)	NA [11,99; NA]	2,52 [1,72; 3,71] p<0,0001	1,66 [1,34; 2,07] p<0,0001	22,50% [13,50%; 31,50%] p<0,0001	2,09 [1,57; 2,78] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	77/133 (57,9%)	4,96 [1,51; 9,69]	54/123 (43,9%)	12,22 [9,69; NA]	1,76 [1,07; 2,88] p=0,0255	1,32 [1,03; 1,69] p=0,0280	14,00% [1,90%; 26,10%] p=0,0239	1,56 [1,10; 2,21] p=0,0126
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7598								
≤65 kg	53/82 (64,6%)	1,86 [0,76; 8,54]	49/113 (43,4%)	11,99 [9,33; NA]	2,39 [1,33; 4,29] p=0,0034	1,49 [1,14; 1,94] p=0,0031	21,30% [7,50%; 35,10%] p=0,0025	1,99 [1,35; 2,94] p=0,0006
>65 bis 85 kg	96/174 (55,2%)	8,54 [4,93; 10,58]	55/145 (37,9%)	12,22 [10,64; NA]	2,01 [1,28; 3,16] p=0,0022	1,46 [1,14; 1,86] p=0,0030	17,20% [6,40%; 28,10%] p=0,0018	1,79 [1,28; 2,50] p=0,0006
>85 kg	51/95 (53,7%)	8,90 [5,52; NA]	26/89 (29,2%)	NA [NA; NA]	2,81 [1,53; 5,17] p=0,0008	1,84 [1,26; 2,67] p=0,0014	24,50% [10,70%; 38,20%] p=0,0005	2,21 [1,38; 3,55] p=0,0010
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3003								
<60 ml/min	22/31 (71,0%)	2,00 [0,72; 8,31]	17/27 (63,0%)	5,65 [2,10; 11,99]	1,44 [0,48; 4,32] p=0,5207	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5223	8,00% [-16,20%; 32,20%] p=0,5173	1,33 [0,71; 2,52] p=0,3745
60 bis <90 ml/min	91/146 (62,3%)	4,93 [1,05; 8,77]	51/139 (36,7%)	NA [10,28; NA]	2,85 [1,76; 4,62] p<0,0001	1,70 [1,32; 2,19] p<0,0001	25,60% [14,40%;	2,19 [1,55; 3,09] p<0,0001

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
							36,90% p<0,0001	
≥90 ml/min	87/174 (50,0%)	9,69 [6,70; NA]	62/181 (34,3%)	NA [12,22; NA]	1,92 [1,25; 2,94] p=0,0027	1,46 [1,14; 1,88] p=0,0031	15,70% [5,60%; 25,90%] p=0,0024	1,77 [1,27; 2,45] p=0,0006
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2181								
normal	175/309 (56,6%)	8,31 [5,06; 9,30]	117/300 (39,0%)	NA [11,73; NA]	2,04 [1,48; 2,82] p<0,0001	1,45 [1,22; 1,73] p<0,0001	17,60% [9,80%; 25,40%] p<0,0001	1,80 [1,42; 2,27] p<0,0001
beeinträchtigt	25/42 (59,5%)	4,73 [1,41; NA]	13/47 (27,7%)	NA [NA; NA]	3,85 [1,58; 9,35] p=0,0026	2,15 [1,27; 3,64] p=0,0042	31,90% [12,30%; 51,50%] p=0,0014	2,69 [1,37; 5,27] p=0,0041
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2557								
Europa	183/317 (57,7%)	6,70 [4,21; 8,90]	114/309 (36,9%)	NA [11,73; NA]	2,34 [1,70; 3,22] p<0,0001	1,56 [1,31; 1,86] p<0,0001	20,80% [13,20%; 28,50%] p<0,0001	1,97 [1,56; 2,49] p<0,0001
Australien	17/34 (50,0%)	9,46 [7,39; NA]	16/38 (42,1%)	NA [5,39; NA]	1,38 [0,54; 3,49] p=0,5051	1,19 [0,72; 1,96] p=0,5022	7,90% [-15,10%; 30,90%] p=0,5010	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5147
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,55; 2,37] p=0,7317	1,13 [0,56; 2,28] p=0,7315	0,50% [-2,50%; 3,50%] p=0,7310	1,14 [0,55; 2,33] p=0,7284
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3084								

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	12/209 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/202 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,59; 3,69] p=0,4020	1,45 [0,60; 3,47] p=0,4046	1,80% [-2,40%; 5,90%] p=0,3996	1,48 [0,60; 3,61] p=0,3935
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,18; 2,43] p=0,5425	0,68 [0,20; 2,36] p=0,5445	-1,30% [-5,60%; 2,90%] p=0,5407	0,67 [0,19; 2,36] p=0,5287
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6287								
<65 Jahre	10/258 (3,9%)	NA [NA; NA]	10/260 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,41; 2,46] p=0,9860	1,01 [0,43; 2,38] p=0,9859	0,00% [-3,30%; 3,30%] p=0,9859	0,99 [0,41; 2,38] p=0,9871
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,39; 5,25] p=0,5884	1,40 [0,41; 4,80] p=0,5896	1,90% [-4,80%; 8,50%] p=0,5851	1,44 [0,41; 5,11] p=0,5718
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6542								
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	7/205 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,87] p=0,4704	0,71 [0,27; 1,82] p=0,4724	-1,40% [-5,30%; 2,40%] p=0,4692	0,69 [0,26; 1,80] p=0,4420
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,39; 5,25] p=0,5884	1,40 [0,41; 4,80] p=0,5896	1,90% [-4,80%; 8,50%] p=0,5851	1,44 [0,41; 5,11] p=0,5718
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9888								

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
weiß	16/326 (4,9%)	NA [NA; NA]	12/318 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,61; 2,83] p=0,4807	1,30 [0,63; 2,71] p=0,4818	1,10% [-2,00%; 4,30%] p=0,4795	1,30 [0,61; 2,75] p=0,4917
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5705								
Stadium I	6/183 (3,3%)	NA [NA; NA]	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,30; 3,04] p=0,9453	0,96 [0,32; 2,93] p=0,9452	-0,10% [-3,90%; 3,60%] p=0,9452	0,96 [0,31; 2,99] p=0,9484
Stadium II	9/114 (7,9%)	NA [NA; NA]	6/121 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,57; 4,77] p=0,3585	1,59 [0,58; 4,33] p=0,3624	2,90% [-3,30%; 9,20%] p=0,3596	1,60 [0,57; 4,51] p=0,3697
Stadium III	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,04; 5,05] p=0,5036	0,45 [0,04; 4,85] p=0,5132	-2,20% [-8,80%; 4,40%] p=0,5082	0,44 [0,04; 4,82] p=0,4991
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6781								
IgG	12/202 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,55; 3,42] p=0,5048	1,34 [0,56; 3,21] p=0,5062	1,50% [-2,90%; 5,90%] p=0,5007	1,33 [0,54; 3,26] p=0,5300
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,20; 4,26] p=0,9202	0,93 [0,21; 4,02] p=0,9200	-0,30% [-6,30%; 5,70%] p=0,9197	0,92 [0,21; 4,12] p=0,9160
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9778								

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	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,33; 4,99] p=0,7163	1,27 [0,35; 4,53] p=0,7161	1,40% [-6,20%; 9,10%] p=0,7154	1,30 [0,35; 4,84] p=0,6970
Standardrisiko	11/262 (4,2%)	NA [NA; NA]	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,46; 2,65] p=0,8239	1,10 [0,47; 2,55] p=0,8238	0,40% [-3,00%; 3,70%] p=0,8237	1,09 [0,46; 2,57] p=0,8399
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2469								
ECOG-PS 0	12/218 (5,5%)	NA [NA; NA]	13/224 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,42; 2,12] p=0,8919	0,95 [0,44; 2,03] p=0,8918	-0,30% [-4,60%; 4,00%] p=0,8917	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8709
ECOG-PS ≥1	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,78 [0,42; 34,32] p=0,2058	3,70 [0,42; 32,64] p=0,2390	2,20% [-1,10%; 5,50%] p=0,1935	3,74 [0,42; 33,48] p=0,2379
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7926								
≤65 kg	5/82 (6,1%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,46; 6,80] p=0,4019	1,72 [0,48; 6,22] p=0,4064	2,60% [-3,60%; 8,80%] p=0,4187	1,68 [0,45; 6,26] p=0,4383
>65 bis 85 kg	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,30; 3,35] p=1,0000	1,00 [0,31; 3,21] p=1,0000	0,00% [-4,00%; 4,00%] p=1,0000	1,02 [0,31; 3,35] p=0,9717
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,34] p=0,9157	0,94 [0,28; 3,13] p=0,9155	-0,40% [-6,90%; 6,20%] p=0,9156	0,92 [0,27; 3,19] p=0,8996

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 - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7427								
<60 ml/min	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,27; 28,50] p=0,3746	2,61 [0,29; 23,67] p=0,3929	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3532	2,41 [0,25; 23,18] p=0,4466
60 bis <90 ml/min	7/146 (4,8%)	NA [NA; NA]	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,32; 2,78] p=0,9250	0,95 [0,34; 2,64] p=0,9249	-0,20% [-5,30%; 4,80%] p=0,9249	0,95 [0,33; 2,71] p=0,9235
≥90 ml/min	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/181 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,33; 3,29] p=0,9447	1,04 [0,34; 3,16] p=0,9446	0,10% [-3,60%; 3,90%] p=0,9446	1,05 [0,34; 3,27] p=0,9261
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9796								
normal	15/309 (4,9%)	NA [NA; NA]	13/300 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,53; 2,41] p=0,7591	1,12 [0,54; 2,31] p=0,7590	0,50% [-2,80%; 3,80%] p=0,7587	1,12 [0,53; 2,36] p=0,7620
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,52] p=0,9362	1,12 [0,07; 17,34] p=0,9359	0,30% [-5,90%; 6,40%] p=0,9360	1,07 [0,07; 17,15] p=0,9609
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Zytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2296								
Europa	13/317 (4,1%)	NA [NA; NA]	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,66; 3,94] p=0,2939	1,58 [0,67; 3,77] p=0,2983	1,50% [-1,30%; 4,30%] p=0,2918	1,58 [0,66; 3,82] p=0,3070
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,12; 2,25] p=0,3756	0,56 [0,15; 2,06] p=0,3826	-7,00% [-22,00%; 8,00%] p=0,3630	0,58 [0,14; 2,33] p=0,4433

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Neutropenie

Tabelle-54 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	192/351 (54,7%)	8,54 [4,93; 9,69]	122/347 (35,2%)	NA [11,99; NA]	2,23 [1,65; 3,04] p<0,0001	1,55 [1,31; 1,84] p<0,0001	19,40% [12,20%; 26,60%] p<0,0001	1,98 [1,58; 2,49] p<0,0001
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2083								
männlich	108/209 (51,7%)	9,36 [5,45; NA]	60/202 (29,7%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,69; 3,80] p<0,0001	1,74 [1,36; 2,23] p<0,0001	22,00% [12,70%; 31,20%] p<0,0001	2,26 [1,65; 3,10] p<0,0001
weiblich	84/142 (59,2%)	5,06 [0,99; 9,04]	62/145 (42,8%)	11,99 [9,33; NA]	1,94 [1,21; 3,10] p=0,0056	1,38 [1,10; 1,75] p=0,0063	16,40% [5,00%; 27,80%] p=0,0049	1,71 [1,23; 2,38] p=0,0014
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1597								
<65 Jahre	148/258 (57,4%)	7,69 [3,94; 9,23]	103/260 (39,6%)	NA [10,48; NA]	2,05 [1,45; 2,91] p<0,0001	1,45 [1,21; 1,74] p<0,0001	17,70% [9,30%; 26,20%] p<0,0001	1,82 [1,41; 2,34] p<0,0001
≥65 Jahre	44/93 (47,3%)	11,01 [4,60; NA]	19/87 (21,8%)	NA [11,99; NA]	3,21 [1,68; 6,17] p=0,0004	2,17 [1,38; 3,40] p=0,0008	25,50% [12,10%; 38,80%] p=0,0002	2,82 [1,64; 4,83] p=0,0002
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3435								

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
<50 Jahre	28/53 (52,8%)	8,31 [1,84; NA]	18/53 (34,0%)	NA [10,48; NA]	2,18 [0,99; 4,77] p=0,0511	1,56 [0,99; 2,45] p=0,0562	18,90% [0,30%; 37,40%] p=0,0459	2,02 [1,12; 3,67] p=0,0201
50 bis <65 Jahre	120/205 (58,5%)	6,04 [1,97; 9,20]	85/207 (41,1%)	NA [9,92; NA]	2,03 [1,37; 3,00] p=0,0004	1,43 [1,17; 1,74] p=0,0005	17,50% [8,00%; 27,00%] p=0,0003	1,77 [1,34; 2,34] p<0,0001
≥65 Jahre	44/93 (47,3%)	11,01 [4,60; NA]	19/87 (21,8%)	NA [11,99; NA]	3,21 [1,68; 6,17] p=0,0004	2,17 [1,38; 3,40] p=0,0008	25,50% [12,10%; 38,80%] p=0,0002	2,82 [1,64; 4,83] p=0,0002
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4271								
weiß	178/326 (54,6%)	8,54 [4,96; 9,69]	114/318 (35,8%)	NA [11,99; NA]	2,15 [1,57; 2,95] p<0,0001	1,52 [1,28; 1,82] p<0,0001	18,80% [11,20%; 26,30%] p<0,0001	1,92 [1,52; 2,43] p<0,0001
andere	14/25 (56,0%)	9,04 [0,72; 11,01]	8/29 (27,6%)	NA [9,92; NA]	3,34 [1,07; 10,39] p=0,0358	2,03 [1,02; 4,03] p=0,0426	28,40% [3,10%; 53,80%] p=0,0281	2,64 [1,10; 6,36] p=0,0301
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2523								
Stadium I	85/183 (46,4%)	11,40 [8,77; NA]	59/176 (33,5%)	NA [11,73; NA]	1,72 [1,12; 2,64] p=0,0126	1,39 [1,07; 1,80] p=0,0139	12,90% [2,90%; 23,00%] p=0,0116	1,65 [1,18; 2,30] p=0,0033
Stadium II	72/114 (63,2%)	2,79 [0,95; 8,31]	43/121 (35,5%)	NA [11,99; NA]	3,11 [1,83; 5,30] p<0,0001	1,78 [1,35; 2,35] p<0,0001	27,60% [15,30%; 39,90%] p<0,0001	2,44 [1,67; 3,57] p<0,0001
Stadium III	35/54 (64,8%)	1,71 [0,72; 9,69]	20/49 (40,8%)	10,15 [7,10; NA]	2,67 [1,20; 5,93] p=0,0152	1,59 [1,07; 2,35] p=0,0202	24,00% [5,20%;	2,19 [1,26; 3,81] p=0,0054

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
							42,70% p=0,0121	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0447								
IgG	112/202 (55,4%)	5,52 [2,33; 10,58]	56/181 (30,9%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,82; 4,23] p<0,0001	1,79 [1,40; 2,30] p<0,0001	24,50% [14,90%; 34,10%] p<0,0001	2,38 [1,73; 3,29] p<0,0001
Nicht-IgG	42/76 (55,3%)	8,54 [1,12; NA]	43/94 (45,7%)	10,28 [8,21; NA]	1,47 [0,80; 2,69] p=0,2185	1,21 [0,90; 1,63] p=0,2153	9,50% [-5,50%; 24,60%] p=0,2150	1,37 [0,90; 2,10] p=0,1456
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,7566								
Hochrisiko	44/74 (59,5%)	2,79 [0,85; 10,58]	34/75 (45,3%)	11,99 [9,04; NA]	1,77 [0,92; 3,39] p=0,0854	1,31 [0,96; 1,79] p=0,0881	14,10% [-1,80%; 30,00%] p=0,0812	1,79 [1,14; 2,81] p=0,0116
Standardrisiko	141/262 (53,8%)	8,77 [5,19; 11,40]	84/262 (32,1%)	NA [NA; NA]	2,47 [1,73; 3,52] p<0,0001	1,68 [1,36; 2,07] p<0,0001	21,80% [13,50%; 30,00%] p<0,0001	2,10 [1,60; 2,75] p<0,0001
Unbestimmt	7/15 (46,7%)	NA [0,69; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,92; NA]	1,31 [0,26; 6,64] p=0,7472	1,17 [0,46; 2,96] p=0,7458	6,70% [-32,80%; 46,20%] p=0,7407	1,41 [0,41; 4,82] p=0,5847
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,4835								
ECOG-PS 0	118/218 (54,1%)	8,77 [5,39; 10,58]	80/224 (35,7%)	NA [11,73; NA]	2,12 [1,45; 3,11] p=0,0001	1,52 [1,22; 1,88] p=0,0001	18,40% [9,30%; 27,50%] p<0,0001	1,87 [1,41; 2,49] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	74/133 (55,6%)	4,99 [1,64; 11,40]	42/123 (34,1%)	NA [10,64; NA]	2,42 [1,46; 4,01] p=0,0006	1,63 [1,22; 2,17] p=0,0009	21,50% [9,60%; 33,40%] p=0,0001	2,12 [1,45; 3,10] p=0,0001

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
							33,40% p=0,0004	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5054								
≤65 kg	56/82 (68,3%)	1,64 [0,72; 4,93]	48/113 (42,5%)	11,99 [8,57; NA]	2,92 [1,61; 5,29] p=0,0004	1,61 [1,24; 2,09] p=0,0004	25,80% [12,20%; 39,40%] p=0,0002	2,32 [1,57; 3,42] p<0,0001
>65 bis 85 kg	88/174 (50,6%)	9,36 [5,45; NA]	51/145 (35,2%)	NA [10,64; NA]	1,89 [1,20; 2,96] p=0,0058	1,44 [1,10; 1,88] p=0,0073	15,40% [4,70%; 26,20%] p=0,0050	1,78 [1,26; 2,52] p=0,0010
>85 kg	48/95 (50,5%)	9,69 [5,52; NA]	23/89 (25,8%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,57; 5,46] p=0,0006	1,96 [1,30; 2,93] p=0,0012	24,70% [11,10%; 38,20%] p=0,0004	2,43 [1,48; 3,99] p=0,0005
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8258								
<60 ml/min	17/31 (54,8%)	8,31 [0,66; NA]	11/27 (40,7%)	11,99 [5,45; 11,99]	1,77 [0,62; 5,02] p=0,2880	1,35 [0,77; 2,35] p=0,2947	14,10% [-11,40%; 39,60%] p=0,2786	1,71 [0,80; 3,66] p=0,1676
60 bis <90 ml/min	89/146 (61,0%)	4,93 [1,61; 9,04]	52/139 (37,4%)	NA [9,79; NA]	2,61 [1,62; 4,21] p<0,0001	1,63 [1,27; 2,10] p=0,0001	23,50% [12,30%; 34,80%] p<0,0001	2,11 [1,50; 2,98] p<0,0001
≥90 ml/min	86/174 (49,4%)	10,58 [5,45; NA]	59/181 (32,6%)	NA [NA; NA]	2,02 [1,31; 3,11] p=0,0013	1,52 [1,17; 1,96] p=0,0016	16,80% [6,70%; 26,90%] p=0,0011	1,89 [1,35; 2,63] p=0,0002
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4410								
normal	167/309 (54,0%)	8,54 [4,99; 11,01]	107/300 (35,7%)	NA [11,99; NA]	2,12 [1,53; 2,94] p<0,0001	1,51 [1,26; 1,82] p<0,0001	18,40% [10,60%;	1,92 [1,50; 2,44] p<0,0001

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
							26,10% p<0,0001	
beeinträchtigt	25/42 (59,5%)	4,73 [0,92; NA]	15/47 (31,9%)	NA [9,76; NA]	3,14 [1,31; 7,48] p=0,0093	1,86 [1,15; 3,03] p=0,0120	27,60% [7,70%; 47,60%] p=0,0067	2,37 [1,25; 4,51] p=0,0084
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1320								
Europa	178/317 (56,2%)	6,04 [2,86; 9,43]	108/309 (35,0%)	NA [11,99; NA]	2,38 [1,73; 3,29] p<0,0001	1,61 [1,34; 1,92] p<0,0001	21,20% [13,60%; 28,80%] p<0,0001	2,08 [1,64; 2,64] p<0,0001
Australien	14/34 (41,2%)	11,01 [8,54; NA]	14/38 (36,8%)	NA [5,68; NA]	1,20 [0,46; 3,10] p=0,7084	1,12 [0,63; 1,99] p=0,7063	4,30% [-18,20%; 26,90%] p=0,7065	1,10 [0,52; 2,31] p=0,7986
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	164/351 (46,7%)	11,56 [9,04; NA]	96/347 (27,7%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,67; 3,13] p<0,0001	1,69 [1,38; 2,07] p<0,0001	19,00% [12,00%; 26,10%] p<0,0001	2,06 [1,60; 2,65] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4315								
männlich	93/209 (44,5%)	11,56 [9,30; NA]	49/202 (24,3%)	NA [NA; NA]	2,50 [1,64; 3,82] p<0,0001	1,83 [1,38; 2,44] p<0,0001	20,20% [11,30%; 29,20%] p<0,0001	2,28 [1,61; 3,23] p<0,0001
weiblich	71/142 (50,0%)	9,69 [5,19; NA]	47/145 (32,4%)	NA [12,22; NA]	2,08 [1,29; 3,37] p=0,0025	1,54 [1,16; 2,06] p=0,0031	17,60% [6,40%; 28,80%] p=0,0021	1,86 [1,28; 2,69] p=0,0010
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1010								

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 Jahre	125/258 (48,4%)	9,69 [8,54; NA]	82/260 (31,5%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,43; 2,92] p<0,0001	1,54 [1,23; 1,91] p=0,0001	16,90% [8,60%; 25,20%] p<0,0001	1,86 [1,41; 2,46] p<0,0001
≥65 Jahre	39/93 (41,9%)	11,56 [9,36; NA]	14/87 (16,1%)	NA [12,22; NA]	3,77 [1,86; 7,62] p=0,0002	2,61 [1,52; 4,46] p=0,0005	25,80% [13,20%; 38,50%] p<0,0001	3,24 [1,76; 5,97] p=0,0002
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2534								
<50 Jahre	22/53 (41,5%)	NA [7,85; NA]	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,80; 4,04] p=0,1557	1,47 [0,86; 2,50] p=0,1602	13,20% [-4,80%; 31,20%] p=0,1498	1,69 [0,88; 3,27] p=0,1174
50 bis <65 Jahre	103/205 (50,2%)	9,69 [8,31; NA]	67/207 (32,4%)	NA [11,73; NA]	2,11 [1,42; 3,15] p=0,0002	1,55 [1,22; 1,97] p=0,0003	17,90% [8,50%; 27,20%] p=0,0002	1,89 [1,39; 2,57] p<0,0001
≥65 Jahre	39/93 (41,9%)	11,56 [9,36; NA]	14/87 (16,1%)	NA [12,22; NA]	3,77 [1,86; 7,62] p=0,0002	2,61 [1,52; 4,46] p=0,0005	25,80% [13,20%; 38,50%] p<0,0001	3,24 [1,76; 5,97] p=0,0002
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4276								
weiß	152/326 (46,6%)	11,56 [9,23; NA]	90/318 (28,3%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,60; 3,07] p<0,0001	1,65 [1,33; 2,03] p<0,0001	18,30% [11,00%; 25,70%] p<0,0001	2,00 [1,54; 2,60] p<0,0001
andere	12/25 (48,0%)	NA [0,95; NA]	6/29 (20,7%)	NA [10,84; NA]	3,54 [1,07; 11,66] p=0,0355	2,32 [1,02; 5,27] p=0,0446	27,30% [2,80%; 51,80%] p=0,0290	3,01 [1,12; 8,08] p=0,0284
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4840								

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 I	76/183 (41,5%)	NA [9,69; NA]	48/176 (27,3%)	NA [NA; NA]	1,89 [1,22; 2,95] p=0,0046	1,52 [1,13; 2,05] p=0,0054	14,30% [4,50%; 24,00%] p=0,0040	1,83 [1,27; 2,62] p=0,0011
Stadium II	60/114 (52,6%)	8,54 [2,33; NA]	33/121 (27,3%)	NA [12,22; NA]	2,96 [1,72; 5,10] p<0,0001	1,93 [1,38; 2,71] p=0,0001	25,40% [13,20%; 37,50%] p<0,0001	2,48 [1,62; 3,80] p<0,0001
Stadium III	28/54 (51,9%)	8,57 [1,87; NA]	15/49 (30,6%)	NA [9,72; NA]	2,44 [1,09; 5,48] p=0,0298	1,69 [1,03; 2,77] p=0,0364	21,20% [2,70%; 39,80%] p=0,0248	2,01 [1,07; 3,77] p=0,0289
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0349								
IgG	100/202 (49,5%)	9,72 [5,52; NA]	44/181 (24,3%)	NA [NA; NA]	3,05 [1,97; 4,73] p<0,0001	2,04 [1,52; 2,73] p<0,0001	25,20% [15,90%; 34,50%] p<0,0001	2,63 [1,85; 3,76] p<0,0001
Nicht-IgG	32/76 (42,1%)	NA [8,54; NA]	32/94 (34,0%)	NA [10,84; NA]	1,41 [0,76; 2,63] p=0,2821	1,24 [0,84; 1,82] p=0,2799	8,10% [-6,60%; 22,70%] p=0,2811	1,36 [0,83; 2,23] p=0,2150
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9387								
Hochrisiko	36/74 (48,6%)	10,58 [2,56; NA]	23/75 (30,7%)	NA [12,22; NA]	2,14 [1,10; 4,18] p=0,0253	1,59 [1,05; 2,40] p=0,0285	18,00% [2,50%; 33,40%] p=0,0225	2,20 [1,30; 3,72] p=0,0034
Standardrisiko	123/262 (46,9%)	11,56 [8,90; NA]	71/262 (27,1%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,65; 3,43] p<0,0001	1,73 [1,37; 2,19] p<0,0001	19,80% [11,80%; 27,90%] p<0,0001	2,06 [1,54; 2,76] p<0,0001
Unbestimmt	5/15 (33,3%)	NA [0,72; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,92; NA]	2,00 [0,30; 13,17] p=0,4760	1,67 [0,40; 6,97] p=0,4842	13,30% [-21,10%;	1,86 [0,36; 9,62] p=0,4581

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
							47,70%] p=0,4475	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,8961								
ECOG-PS 0	104/218 (47,7%)	9,79 [8,90; NA]	63/224 (28,1%)	NA [12,22; NA]	2,33 [1,57; 3,46] p<0,0001	1,70 [1,32; 2,18] p<0,0001	19,60% [10,70%; 28,40%] p<0,0001	2,05 [1,50; 2,80] p<0,0001
ECOG-PS ≥1	60/133 (45,1%)	NA [4,99; NA]	33/123 (26,8%)	NA [NA; NA]	2,24 [1,33; 3,79] p=0,0024	1,68 [1,19; 2,38] p=0,0033	18,30% [6,80%; 29,80%] p=0,0019	2,04 [1,33; 3,13] p=0,0010
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7881								
≤65 kg	49/82 (59,8%)	4,60 [0,92; 9,23]	38/113 (33,6%)	NA [12,22; NA]	2,93 [1,63; 5,28] p=0,0003	1,78 [1,30; 2,43] p=0,0003	26,10% [12,40%; 39,90%] p=0,0002	2,44 [1,59; 3,73] p<0,0001
>65 bis 85 kg	74/174 (42,5%)	NA [9,69; NA]	37/145 (25,5%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,34; 3,49] p=0,0015	1,67 [1,20; 2,31] p=0,0022	17,00% [6,80%; 27,20%] p=0,0011	2,02 [1,36; 3,01] p=0,0005
>85 kg	41/95 (43,2%)	11,56 [9,04; NA]	21/89 (23,6%)	NA [NA; NA]	2,46 [1,30; 4,64] p=0,0051	1,83 [1,18; 2,84] p=0,0071	19,60% [6,30%; 32,90%] p=0,0040	2,12 [1,25; 3,58] p=0,0053
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,4594								
<60 ml/min	15/31 (48,4%)	NA [1,61; NA]	10/27 (37,0%)	12,22 [5,45; 12,22]	1,59 [0,56; 4,56] p=0,3881	1,31 [0,71; 2,41] p=0,3916	11,40% [-14,00%; 36,70%] p=0,3797	1,56 [0,70; 3,49] p=0,2755
60 bis <90 ml/min	76/146 (52,1%)	9,04 [4,99; NA]	38/139 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,89 [1,76; 4,73] p<0,0001	1,90 [1,39; 2,60] p<0,0001	24,70% [13,70%;	2,42 [1,64; 3,57] p<0,0001

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
							35,70% p<0,0001	
≥90 ml/min	73/174 (42,0%)	NA [9,69; NA]	48/181 (26,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,28; 3,13] p=0,0022	1,58 [1,17; 2,13] p=0,0026	15,40% [5,70%; 25,20%] p=0,0019	1,90 [1,32; 2,73] p=0,0006
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2884								
normal	141/309 (45,6%)	11,56 [9,23; NA]	85/300 (28,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,52; 2,97] p<0,0001	1,61 [1,30; 2,00] p<0,0001	17,30% [9,80%; 24,80%] p<0,0001	1,96 [1,50; 2,57] p<0,0001
beeinträchtigt	23/42 (54,8%)	9,04 [1,64; NA]	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	3,96 [1,60; 9,83] p=0,0025	2,34 [1,30; 4,20] p=0,0044	31,40% [12,00%; 50,70%] p=0,0015	2,83 [1,38; 5,81] p=0,0047
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3817								
Europa	152/317 (47,9%)	9,79 [8,64; NA]	86/309 (27,8%)	NA [NA; NA]	2,39 [1,71; 3,33] p<0,0001	1,72 [1,39; 2,13] p<0,0001	20,10% [12,70%; 27,50%] p<0,0001	2,13 [1,63; 2,77] p<0,0001
Australien	12/34 (35,3%)	NA [8,77; NA]	10/38 (26,3%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,56; 4,18] p=0,4123	1,34 [0,67; 2,70] p=0,4112	9,00% [-12,30%; 30,30%] p=0,4089	1,39 [0,60; 3,22] p=0,4418
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/351 (4,6%)	NA [NA; NA]	14/347 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,55; 2,37] p=0,7317	1,13 [0,56; 2,28] p=0,7315	0,50% [-2,50%; 3,50%] p=0,7310	1,14 [0,55; 2,33] p=0,7284
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3084								

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	12/209 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/202 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,59; 3,69] p=0,4020	1,45 [0,60; 3,47] p=0,4046	1,80% [-2,40%; 5,90%] p=0,3996	1,48 [0,60; 3,61] p=0,3935
weiblich	4/142 (2,8%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,18; 2,43] p=0,5425	0,68 [0,20; 2,36] p=0,5445	-1,30% [-5,60%; 2,90%] p=0,5407	0,67 [0,19; 2,36] p=0,5287
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6287								
<65 Jahre	10/258 (3,9%)	NA [NA; NA]	10/260 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,41; 2,46] p=0,9860	1,01 [0,43; 2,38] p=0,9859	0,00% [-3,30%; 3,30%] p=0,9859	0,99 [0,41; 2,38] p=0,9871
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,39; 5,25] p=0,5884	1,40 [0,41; 4,80] p=0,5896	1,90% [-4,80%; 8,50%] p=0,5851	1,44 [0,41; 5,11] p=0,5718
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6542								
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-0,60%; 11,90%] p=0,0745	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	7/205 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,87] p=0,4704	0,71 [0,27; 1,82] p=0,4724	-1,40% [-5,30%; 2,40%] p=0,4692	0,69 [0,26; 1,80] p=0,4420
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,39; 5,25] p=0,5884	1,40 [0,41; 4,80] p=0,5896	1,90% [-4,80%; 8,50%] p=0,5851	1,44 [0,41; 5,11] p=0,5718
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9888								

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
weiß	16/326 (4,9%)	NA [NA; NA]	12/318 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,61; 2,83] p=0,4807	1,30 [0,63; 2,71] p=0,4818	1,10% [-2,00%; 4,30%] p=0,4795	1,30 [0,61; 2,75] p=0,4917
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5705								
Stadium I	6/183 (3,3%)	NA [NA; NA]	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,30; 3,04] p=0,9453	0,96 [0,32; 2,93] p=0,9452	-0,10% [-3,90%; 3,60%] p=0,9452	0,96 [0,31; 2,99] p=0,9484
Stadium II	9/114 (7,9%)	NA [NA; NA]	6/121 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,57; 4,77] p=0,3585	1,59 [0,58; 4,33] p=0,3624	2,90% [-3,30%; 9,20%] p=0,3596	1,60 [0,57; 4,51] p=0,3697
Stadium III	1/54 (1,9%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,04; 5,05] p=0,5036	0,45 [0,04; 4,85] p=0,5132	-2,20% [-8,80%; 4,40%] p=0,5082	0,44 [0,04; 4,82] p=0,4991
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,6781								
IgG	12/202 (5,9%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,55; 3,42] p=0,5048	1,34 [0,56; 3,21] p=0,5062	1,50% [-2,90%; 5,90%] p=0,5007	1,33 [0,54; 3,26] p=0,5300
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,20; 4,26] p=0,9202	0,93 [0,21; 4,02] p=0,9200	-0,30% [-6,30%; 5,70%] p=0,9197	0,92 [0,21; 4,12] p=0,9160
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9778								

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	5/74 (6,8%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,33; 4,99] p=0,7163	1,27 [0,35; 4,53] p=0,7161	1,40% [-6,20%; 9,10%] p=0,7154	1,30 [0,35; 4,84] p=0,6970
Standardrisiko	11/262 (4,2%)	NA [NA; NA]	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,46; 2,65] p=0,8239	1,10 [0,47; 2,55] p=0,8238	0,40% [-3,00%; 3,70%] p=0,8237	1,09 [0,46; 2,57] p=0,8399
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,2469								
ECOG-PS 0	12/218 (5,5%)	NA [NA; NA]	13/224 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,42; 2,12] p=0,8919	0,95 [0,44; 2,03] p=0,8918	-0,30% [-4,60%; 4,00%] p=0,8917	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8709
ECOG-PS ≥1	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/123 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,78 [0,42; 34,32] p=0,2058	3,70 [0,42; 32,64] p=0,2390	2,20% [-1,10%; 5,50%] p=0,1935	3,74 [0,42; 33,48] p=0,2379
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7926								
≤65 kg	5/82 (6,1%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,46; 6,80] p=0,4019	1,72 [0,48; 6,22] p=0,4064	2,60% [-3,60%; 8,80%] p=0,4187	1,68 [0,45; 6,26] p=0,4383
>65 bis 85 kg	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,30; 3,35] p=1,0000	1,00 [0,31; 3,21] p=1,0000	0,00% [-4,00%; 4,00%] p=1,0000	1,02 [0,31; 3,35] p=0,9717
>85 kg	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,34] p=0,9157	0,94 [0,28; 3,13] p=0,9155	-0,40% [-6,90%; 6,20%] p=0,9156	0,92 [0,27; 3,19] p=0,8996

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 - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7427								
<60 ml/min	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,27; 28,50] p=0,3746	2,61 [0,29; 23,67] p=0,3929	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3532	2,41 [0,25; 23,18] p=0,4466
60 bis <90 ml/min	7/146 (4,8%)	NA [NA; NA]	7/139 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,32; 2,78] p=0,9250	0,95 [0,34; 2,64] p=0,9249	-0,20% [-5,30%; 4,80%] p=0,9249	0,95 [0,33; 2,71] p=0,9235
≥90 ml/min	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/181 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,33; 3,29] p=0,9447	1,04 [0,34; 3,16] p=0,9446	0,10% [-3,60%; 3,90%] p=0,9446	1,05 [0,34; 3,27] p=0,9261
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9796								
normal	15/309 (4,9%)	NA [NA; NA]	13/300 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,53; 2,41] p=0,7591	1,12 [0,54; 2,31] p=0,7590	0,50% [-2,80%; 3,80%] p=0,7587	1,12 [0,53; 2,36] p=0,7620
beeinträchtigt	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,07; 18,52] p=0,9362	1,12 [0,07; 17,34] p=0,9359	0,30% [-5,90%; 6,40%] p=0,9360	1,07 [0,07; 17,15] p=0,9609
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Neutropenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2296								
Europa	13/317 (4,1%)	NA [NA; NA]	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,66; 3,94] p=0,2939	1,58 [0,67; 3,77] p=0,2983	1,50% [-1,30%; 4,30%] p=0,2918	1,58 [0,66; 3,82] p=0,3070
Australien	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,12; 2,25] p=0,3756	0,56 [0,15; 2,06] p=0,3826	-7,00% [-22,00%; 8,00%] p=0,3630	0,58 [0,14; 2,33] p=0,4433

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Anämie

Tabelle-55 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	56/351 (16,0%)	NA [NA; NA]	52/347 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,71; 1,62] p=0,7289	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7296	0,90% [-4,40%; 6,30%] p=0,7292	1,06 [0,72; 1,54] p=0,7766
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7725								
männlich	28/209 (13,4%)	NA [13,24; NA]	24/202 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,64; 2,06] p=0,6444	1,13 [0,68; 1,88] p=0,6443	1,50% [-4,90%; 7,90%] p=0,6436	1,13 [0,66; 1,95] p=0,6544
weiblich	28/142 (19,7%)	NA [NA; NA]	28/145 (19,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,57; 1,84] p=0,9306	1,02 [0,64; 1,63] p=0,9305	0,40% [-8,80%; 9,60%] p=0,9305	1,02 [0,60; 1,72] p=0,9505
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6442								
<65 Jahre	42/258 (16,3%)	NA [13,24; NA]	38/260 (14,6%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,70; 1,83] p=0,6007	1,11 [0,74; 1,67] p=0,6006	1,70% [-4,60%; 7,90%] p=0,6003	1,11 [0,72; 1,73] p=0,6293
≥65 Jahre	14/93 (15,1%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,41; 2,07] p=0,8481	0,94 [0,47; 1,85] p=0,8477	-1,00% [-11,60%; 9,60%] p=0,8478	0,90 [0,43; 1,89] p=0,7810
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6279								

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
<50 Jahre	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,17; 2,41] p=0,5083	0,67 [0,20; 2,23] p=0,5101	-3,80% [-14,90%; 7,30%] p=0,5054	0,66 [0,19; 2,35] p=0,5230
50 bis <65 Jahre	38/205 (18,5%)	NA [13,24; NA]	32/207 (15,5%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,08] p=0,4061	1,20 [0,78; 1,84] p=0,4066	3,10% [-4,20%; 10,30%] p=0,4053	1,20 [0,75; 1,92] p=0,4489
≥65 Jahre	14/93 (15,1%)	NA [NA; NA]	14/87 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,41; 2,07] p=0,8481	0,94 [0,47; 1,85] p=0,8477	-1,00% [-11,60%; 9,60%] p=0,8478	0,90 [0,43; 1,89] p=0,7810
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7172								
weiß	53/326 (16,3%)	NA [NA; NA]	48/318 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,71; 1,67] p=0,6851	1,08 [0,75; 1,54] p=0,6850	1,20% [-4,50%; 6,80%] p=0,6847	1,08 [0,73; 1,59] p=0,7098
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,17; 4,23] p=0,8463	0,87 [0,21; 3,52] p=0,8452	-1,80% [-19,70%; 16,10%] p=0,8442	0,80 [0,18; 3,58] p=0,7707
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0619								
Stadium I	19/183 (10,4%)	NA [13,24; NA]	22/176 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,42; 1,56] p=0,5289	0,83 [0,47; 1,48] p=0,5290	-2,10% [-8,70%; 4,50%] p=0,5287	0,83 [0,45; 1,53] p=0,5424
Stadium II	27/114 (23,7%)	NA [NA; NA]	16/121 (13,2%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,03; 4,02] p=0,0386	1,79 [1,02; 3,15] p=0,0424	10,50% [0,60%; 20,30%] p=0,0377	1,84 [0,99; 3,41] p=0,0538
Stadium III	10/54 (18,5%)	NA [NA; NA]	14/49 (28,6%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,23; 1,43] p=0,2304	0,65 [0,32; 1,32] p=0,2335	-10,10% [-26,40%; 6,20%] p=0,2335	0,60 [0,27; 1,35] p=0,2203

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
							6,30% p=0,2282	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8099								
IgG	33/202 (16,3%)	NA [NA; NA]	25/181 (13,8%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,69; 2,14] p=0,4920	1,18 [0,73; 1,91] p=0,4925	2,50% [-4,60%; 9,70%] p=0,4895	1,15 [0,68; 1,93] p=0,5989
Nicht-IgG	12/76 (15,8%)	NA [13,24; NA]	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,54; 3,04] p=0,5746	1,24 [0,59; 2,59] p=0,5739	3,00% [-7,60%; 13,60%] p=0,5767	1,28 [0,58; 2,86] p=0,5401
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3745								
Hochrisiko	15/74 (20,3%)	NA [NA; NA]	9/75 (12,0%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,76; 4,58] p=0,1712	1,69 [0,79; 3,62] p=0,1772	8,30% [-3,50%; 20,00%] p=0,1676	1,77 [0,77; 4,04] p=0,1775
Standardrisiko	39/262 (14,9%)	NA [13,24; NA]	42/262 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,57; 1,47] p=0,7172	0,93 [0,62; 1,39] p=0,7170	-1,10% [-7,30%; 5,00%] p=0,7169	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6831
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,26; NA]	1,39 [0,11; 17,67] p=0,8055	1,33 [0,14; 12,82] p=0,8032	3,30% [-22,00%; 28,70%] p=0,7965	1,27 [0,12; 14,04] p=0,8442
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7317								
ECOG-PS 0	26/218 (11,9%)	NA [NA; NA]	27/224 (12,1%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,56; 1,75] p=0,9673	0,99 [0,60; 1,64] p=0,9672	-0,10% [-6,20%; 5,90%] p=0,9672	0,97 [0,57; 1,67] p=0,9242
ECOG-PS ≥1	30/133 (22,6%)	13,24 [13,24; NA]	25/123 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,63; 2,08] p=0,6647	1,11 [0,69; 1,78] p=0,6645	2,20% [-7,80%;]	1,12 [0,66; 1,90] p=0,6809

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
							12,30%] p=0,6635	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6441								
≤65 kg	15/82 (18,3%)	NA [NA; NA]	19/113 (16,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,53; 2,33] p=0,7888	1,09 [0,59; 2,01] p=0,7880	1,50% [-9,40%; 12,30%] p=0,7893	1,09 [0,56; 2,15] p=0,7927
>65 bis 85 kg	32/174 (18,4%)	NA [13,24; NA]	22/145 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,70; 2,28] p=0,4460	1,21 [0,74; 1,99] p=0,4472	3,20% [-5,00%; 11,40%] p=0,4417	1,21 [0,71; 2,09] p=0,4831
>85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	11/89 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,89] p=0,5308	0,77 [0,33; 1,76] p=0,5311	-2,90% [-11,90%; 6,10%] p=0,5308	0,73 [0,30; 1,76] p=0,4845
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5968								
<60 ml/min	11/31 (35,5%)	NA [1,41; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,51; 4,88] p=0,4365	1,37 [0,62; 3,03] p=0,4390	9,60% [-14,00%; 33,20%] p=0,4273	1,53 [0,59; 3,94] p=0,3816
60 bis <90 ml/min	25/146 (17,1%)	NA [13,24; NA]	21/139 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,62; 2,19] p=0,6445	1,13 [0,67; 1,93] p=0,6443	2,00% [-6,50%; 10,50%] p=0,6434	1,10 [0,62; 1,97] p=0,7354
≥90 ml/min	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	24/181 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,45; 1,60] p=0,6143	0,87 [0,50; 1,51] p=0,6143	-1,80% [-8,60%; 5,10%] p=0,6133	0,85 [0,47; 1,54] p=0,5962
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6924								
normal	49/309 (15,9%)	NA [13,24; NA]	46/300 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8586	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8585	0,50% [-5,20%;	1,03 [0,69; 1,54] p=0,8883

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
							6,30% p=0,8585	
beeinträchtigt	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,42; 4,45] p=0,6050	1,31 [0,48; 3,58] p=0,6041	3,90% [-10,90%; 18,70%] p=0,6046	1,31 [0,44; 3,90] p=0,6256
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1338								
Europa	55/317 (17,4%)	NA [NA; NA]	47/309 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,77; 1,79] p=0,4689	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4692	2,10% [-3,60%; 7,90%] p=0,4681	1,14 [0,77; 1,68] p=0,5138
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,02; 1,81] p=0,1200	0,22 [0,03; 1,82] p=0,1613	-10,20% [-22,40%; 1,90%] p=0,0995	0,21 [0,03; 1,80] p=0,1552
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	18/351 (5,1%)	NA [NA; NA]	19/347 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,48; 1,83] p=0,8393	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8396	-0,30% [-3,60%; 2,90%] p=0,8394	0,92 [0,48; 1,75] p=0,7875
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5724								
männlich	9/209 (4,3%)	NA [13,24; NA]	11/202 (5,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,32; 1,93] p=0,5919	0,79 [0,34; 1,87] p=0,5924	-1,10% [-5,30%; 3,00%] p=0,5921	0,79 [0,33; 1,91] p=0,6029
weiblich	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,43; 3,09] p=0,7688	1,15 [0,46; 2,89] p=0,7686	0,80% [-4,60%; 6,30%] p=0,7685	1,15 [0,44; 2,97] p=0,7808
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7372								

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 Jahre	13/258 (5,0%)	NA [13,24; NA]	13/260 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,46; 2,22] p=0,9839	1,01 [0,48; 2,13] p=0,9839	0,00% [-3,70%; 3,80%] p=0,9839	0,99 [0,46; 2,13] p=0,9712
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,23; 2,61] p=0,6713	0,78 [0,25; 2,46] p=0,6713	-1,50% [-8,50%; 5,50%] p=0,6715	0,77 [0,23; 2,53] p=0,6684
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9959								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-1,40%; 8,90%] p=0,1494	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	11/205 (5,4%)	NA [13,24; NA]	13/207 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,37; 1,94] p=0,6923	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6923	-0,90% [-5,40%; 3,60%] p=0,6918	0,82 [0,37; 1,84] p=0,6345
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	6/87 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,23; 2,61] p=0,6713	0,78 [0,25; 2,46] p=0,6713	-1,50% [-8,50%; 5,50%] p=0,6715	0,77 [0,23; 2,53] p=0,6684
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4280								
weiß	16/326 (4,9%)	NA [NA; NA]	18/318 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,43; 1,72] p=0,6697	0,87 [0,45; 1,67] p=0,6697	-0,80% [-4,20%; 2,70%] p=0,6697	0,85 [0,43; 1,67] p=0,6450
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,44 [0,21; 28,58] p=0,4707	2,32 [0,22; 24,09] p=0,4809	4,60% [-8,00%; 17,10%] p=0,4767	2,13 [0,19; 23,57] p=0,5368
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2014								

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 I	5/183 (2,7%)	NA [13,24; NA]	1/176 (0,6%)	NA [NA; NA]	4,92 [0,57; 42,50] p=0,1103	4,81 [0,57; 40,75] p=0,1498	2,20% [-0,40%; 4,80%] p=0,1041	5,04 [0,59; 43,22] p=0,1400
Stadium II	8/114 (7,0%)	NA [NA; NA]	10/121 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,32; 2,20] p=0,7200	0,85 [0,35; 2,08] p=0,7199	-1,20% [-8,00%; 5,50%] p=0,7188	0,83 [0,33; 2,11] p=0,7014
Stadium III	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,16; 1,72] p=0,2831	0,57 [0,20; 1,62] p=0,2890	-7,10% [-20,00%; 5,90%] p=0,2836	0,53 [0,17; 1,61] p=0,2592
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,2570								
IgG	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 2,01] p=0,6308	0,81 [0,34; 1,94] p=0,6310	-1,10% [-5,40%; 3,30%] p=0,6322	0,79 [0,32; 1,93] p=0,5974
Nicht-IgG	6/76 (7,9%)	NA [13,24; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,52; 7,10] p=0,3174	1,85 [0,54; 6,34] p=0,3241	3,60% [-3,70%; 10,90%] p=0,3290	1,93 [0,54; 6,84] p=0,3096
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2726								
Hochrisiko	8/74 (10,8%)	NA [NA; NA]	4/75 (5,3%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,62; 7,48] p=0,2208	2,03 [0,64; 6,44] p=0,2311	5,50% [-3,20%; 14,20%] p=0,2179	2,09 [0,63; 6,93] p=0,2299
Standardrisiko	10/262 (3,8%)	NA [13,24; NA]	15/262 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,29; 1,48] p=0,3059	0,67 [0,30; 1,46] p=0,3093	-1,90% [-5,60%; 1,70%] p=0,3050	0,65 [0,29; 1,44] p=0,2826
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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

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) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0522								
ECOG-PS 0	10/218 (4,6%)	NA [NA; NA]	5/224 (2,2%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,71; 6,26] p=0,1721	2,06 [0,71; 5,92] p=0,1817	2,40% [-1,00%; 5,70%] p=0,1726	2,04 [0,70; 5,96] p=0,1936
ECOG-PS ≥1	8/133 (6,0%)	13,24 [13,24; NA]	14/123 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,20; 1,23] p=0,1266	0,53 [0,23; 1,22] p=0,1336	-5,40% [-12,30%; 1,50%] p=0,1282	0,53 [0,22; 1,26] p=0,1518
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,8547								
≤65 kg	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	7/113 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,39; 3,70] p=0,7570	1,18 [0,41; 3,38] p=0,7565	1,10% [-6,10%; 8,30%] p=0,7592	1,19 [0,40; 3,54] p=0,7569
>65 bis 85 kg	9/174 (5,2%)	NA [13,24; NA]	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,35; 2,49] p=0,8916	0,94 [0,37; 2,37] p=0,8914	-0,30% [-5,30%; 4,60%] p=0,8917	0,92 [0,36; 2,40] p=0,8716
>85 kg	3/95 (3,2%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,15; 3,19] p=0,6367	0,70 [0,16; 3,05] p=0,6377	-1,30% [-6,90%; 4,20%] p=0,6374	0,68 [0,15; 3,02] p=0,6076
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6169								
<60 ml/min	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,27; 4,62] p=0,8913	1,09 [0,33; 3,65] p=0,8904	1,30% [-17,30%; 19,90%] p=0,8900	1,02 [0,27; 3,81] p=0,9771
60 bis <90 ml/min	11/146 (7,5%)	NA [13,24; NA]	10/139 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,43; 2,56] p=0,9127	1,05 [0,46; 2,39] p=0,9126	0,30% [-5,70%; 6,40%] p=0,9125	1,03 [0,44; 2,42] p=0,9509

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
≥90 ml/min	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	5/181 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,08; 2,14] p=0,2752	0,42 [0,08; 2,12] p=0,2907	-1,60% [-4,50%; 1,30%] p=0,2698	0,41 [0,08; 2,13] p=0,2898
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1300								
normal	14/309 (4,5%)	NA [NA; NA]	18/300 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4169	0,76 [0,38; 1,49] p=0,4183	-1,50% [-5,00%; 2,10%] p=0,4172	0,74 [0,37; 1,50] p=0,4094
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,84 [0,52; 45,17] p=0,1325	4,48 [0,52; 38,48] p=0,1721	7,40% [-2,40%; 17,20%] p=0,1387	4,54 [0,51; 40,62] p=0,1760
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Anämie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2496								
Europa	17/317 (5,4%)	NA [NA; NA]	15/309 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,55; 2,27] p=0,7729	1,10 [0,56; 2,17] p=0,7729	0,50% [-2,90%; 4,00%] p=0,7726	1,09 [0,54; 2,18] p=0,8132
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,43] p=0,2094	0,28 [0,03; 2,38] p=0,2433	-7,60% [-18,90%; 3,70%] p=0,1879	0,27 [0,03; 2,40] p=0,2394

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation ThrombozytopenieTabelle-56 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	144/351 (41,0%)	13,37 [11,01; NA]	91/347 (26,2%)	NA [NA; NA]	1,95 [1,42; 2,68] p<0,0001	1,57 [1,26; 1,95] p<0,0001	14,80% [7,90%; 21,80%] p<0,0001	1,71 [1,31; 2,22] p<0,0001
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8705								
männlich	88/209 (42,1%)	13,37 [10,38; NA]	57/202 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,23; 2,79] p=0,0033	1,49 [1,14; 1,96] p=0,0038	13,90% [4,80%; 23,00%] p=0,0029	1,69 [1,21; 2,36] p=0,0020
weiblich	56/142 (39,4%)	14,52 [11,01; NA]	34/145 (23,4%)	NA [NA; NA]	2,13 [1,28; 3,54] p=0,0036	1,68 [1,18; 2,40] p=0,0044	16,00% [5,40%; 26,60%] p=0,0031	1,78 [1,16; 2,73] p=0,0081
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0934								
<65 Jahre	96/258 (37,2%)	NA [11,76; NA]	69/260 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,13; 2,38] p=0,0092	1,40 [1,08; 1,81] p=0,0099	10,70% [2,70%; 18,60%] p=0,0087	1,50 [1,10; 2,05] p=0,0097
≥65 Jahre	48/93 (51,6%)	9,92 [1,64; 14,52]	22/87 (25,3%)	NA [11,66; NA]	3,15 [1,68; 5,93] p=0,0003	2,04 [1,35; 3,08] p=0,0007	26,30% [12,70%; 40,00%] p=0,0002	2,48 [1,50; 4,12] p=0,0004
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1580								

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
<50 Jahre	16/53 (30,2%)	NA [11,01; NA]	9/53 (17,0%)	NA [12,22; NA]	2,11 [0,84; 5,34] p=0,1109	1,78 [0,86; 3,66] p=0,1185	13,20% [-2,80%; 29,20%] p=0,1050	2,03 [0,90; 4,61] p=0,0896
50 bis <65 Jahre	80/205 (39,0%)	NA [10,51; NA]	60/207 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,57 [1,04; 2,37] p=0,0317	1,35 [1,02; 1,77] p=0,0330	10,00% [0,90%; 19,10%] p=0,0306	1,41 [1,01; 1,97] p=0,0438
≥65 Jahre	48/93 (51,6%)	9,92 [1,64; 14,52]	22/87 (25,3%)	NA [11,66; NA]	3,15 [1,68; 5,93] p=0,0003	2,04 [1,35; 3,08] p=0,0007	26,30% [12,70%; 40,00%] p=0,0002	2,48 [1,50; 4,12] p=0,0004
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8068								
weiß	134/326 (41,1%)	13,37 [11,01; NA]	84/318 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,94 [1,39; 2,71] p<0,0001	1,56 [1,24; 1,95] p=0,0001	14,70% [7,50%; 21,90%] p<0,0001	1,71 [1,30; 2,25] p=0,0001
andere	10/25 (40,0%)	NA [1,45; NA]	7/29 (24,1%)	12,22 [10,38; NA]	2,10 [0,65; 6,74] p=0,2151	1,66 [0,74; 3,70] p=0,2183	15,90% [-8,90%; 40,60%] p=0,2086	1,95 [0,74; 5,15] p=0,1752
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,0658								
Stadium I	62/183 (33,9%)	14,52 [NA; NA]	50/176 (28,4%)	NA [12,22; NA]	1,29 [0,82; 2,02] p=0,2640	1,19 [0,88; 1,63] p=0,2652	5,50% [-4,10%; 15,00%] p=0,2621	1,25 [0,86; 1,81] p=0,2489
Stadium II	52/114 (45,6%)	13,37 [9,07; NA]	26/121 (21,5%)	NA [11,99; NA]	3,06 [1,73; 5,42] p<0,0001	2,12 [1,43; 3,15] p=0,0002	24,10% [12,40%; 35,80%] p<0,0001	2,39 [1,49; 3,84] p=0,0003
Stadium III	30/54 (55,6%)	8,54 [0,72; NA]	15/49 (30,6%)	NA [10,19; NA]	2,83 [1,26; 6,37] p=0,0112	1,81 [1,12; 2,95] p=0,0159	24,90% [6,40%;	2,10 [1,13; 3,91] p=0,0193

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
							43,40%] p=0,0082	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3806								
IgG	78/202 (38,6%)	13,37 [11,11; NA]	47/181 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,16; 2,77] p=0,0085	1,49 [1,10; 2,01] p=0,0098	12,60% [3,40%; 21,90%] p=0,0075	1,57 [1,09; 2,26] p=0,0152
Nicht-IgG	32/76 (42,1%)	NA [7,88; NA]	22/94 (23,4%)	NA [11,99; NA]	2,38 [1,23; 4,60] p=0,0094	1,80 [1,15; 2,82] p=0,0107	18,70% [4,70%; 32,70%] p=0,0089	2,06 [1,20; 3,54] p=0,0092
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1890								
Hochrisiko	37/74 (50,0%)	10,15 [2,79; NA]	20/75 (26,7%)	NA [11,99; NA]	2,75 [1,39; 5,46] p=0,0035	1,88 [1,21; 2,91] p=0,0050	23,30% [8,20%; 38,50%] p=0,0026	2,35 [1,36; 4,07] p=0,0021
Standardrisiko	104/262 (39,7%)	13,37 [11,11; NA]	68/262 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,30; 2,72] p=0,0008	1,53 [1,19; 1,97] p=0,0010	13,70% [5,80%; 21,70%] p=0,0007	1,63 [1,20; 2,21] p=0,0018
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [8,54; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,49; NA]	0,58 [0,09; 3,72] p=0,5741	0,67 [0,17; 2,67] p=0,5664	-10,00% [-44,90%; 24,90%] p=0,5741	0,52 [0,10; 2,64] p=0,4333
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6708								
ECOG-PS 0	80/218 (36,7%)	13,37 [11,76; NA]	52/224 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,27; 2,90] p=0,0020	1,58 [1,18; 2,12] p=0,0024	13,50% [5,00%; 21,90%] p=0,0018	1,66 [1,17; 2,35] p=0,0047
ECOG-PS ≥1	64/133 (48,1%)	10,12 [8,54; NA]	39/123 (31,7%)	NA [12,22; NA]	2,00 [1,20; 3,33] p=0,0076	1,52 [1,11; 2,08] p=0,0091	16,40% [4,60%;	1,82 [1,22; 2,71] p=0,0034

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
							28,20%] p=0,0065	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7916								
≤65 kg	34/82 (41,5%)	11,76 [9,92; NA]	34/113 (30,1%)	NA [11,66; NA]	1,65 [0,91; 2,98] p=0,1008	1,38 [0,94; 2,02] p=0,0990	11,40% [-2,20%; 25,00%] p=0,1014	1,52 [0,95; 2,45] p=0,0835
>65 bis 85 kg	75/174 (43,1%)	14,52 [9,46; NA]	38/145 (26,2%)	NA [12,22; NA]	2,13 [1,32; 3,44] p=0,0017	1,65 [1,19; 2,27] p=0,0025	16,90% [6,60%; 27,20%] p=0,0013	1,84 [1,25; 2,73] p=0,0022
>85 kg	35/95 (36,8%)	13,37 [10,64; 13,37]	19/89 (21,3%)	NA [NA; NA]	2,15 [1,11; 4,14] p=0,0214	1,73 [1,07; 2,78] p=0,0252	15,50% [2,60%; 28,40%] p=0,0186	1,86 [1,06; 3,25] p=0,0302
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6250								
<60 ml/min	17/31 (54,8%)	8,54 [1,41; NA]	11/27 (40,7%)	11,99 [9,72; 11,99]	1,77 [0,62; 5,02] p=0,2880	1,35 [0,77; 2,35] p=0,2947	14,10% [-11,40%; 39,60%] p=0,2786	1,50 [0,70; 3,21] p=0,2918
60 bis <90 ml/min	69/146 (47,3%)	11,76 [9,00; NA]	38/139 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,38 [1,45; 3,91] p=0,0005	1,73 [1,25; 2,38] p=0,0008	19,90% [8,90%; 30,90%] p=0,0004	1,97 [1,32; 2,92] p=0,0008
≥90 ml/min	58/174 (33,3%)	13,37 [NA; NA]	42/181 (23,2%)	NA [NA; NA]	1,66 [1,04; 2,64] p=0,0342	1,44 [1,02; 2,02] p=0,0358	10,10% [0,80%; 19,40%] p=0,0332	1,55 [1,04; 2,31] p=0,0309
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5225								
normal	125/309 (40,5%)	13,37 [11,01; NA]	80/300 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,87 [1,33; 2,63] p=0,0003	1,52 [1,20; 1,91] p=0,0004	13,80% [6,40%;	1,67 [1,26; 2,21] p=0,0003

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
							21,20%] p=0,0003	
beeinträchtigt	19/42 (45,2%)	NA [4,21; NA]	11/47 (23,4%)	NA [10,64; NA]	2,70 [1,09; 6,71] p=0,0305	1,93 [1,04; 3,58] p=0,0357	21,80% [2,50%; 41,10%] p=0,0267	2,13 [1,01; 4,47] p=0,0469
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1728								
Europa	131/317 (41,3%)	13,37 [11,01; NA]	76/309 (24,6%)	NA [NA; NA]	2,16 [1,53; 3,04] p<0,0001	1,68 [1,33; 2,13] p<0,0001	16,70% [9,50%; 24,00%] p<0,0001	1,85 [1,40; 2,46] p<0,0001
Australien	13/34 (38,2%)	NA [9,46; NA]	15/38 (39,5%)	12,22 [9,13; NA]	0,95 [0,37; 2,45] p=0,9149	0,97 [0,54; 1,73] p=0,9144	-1,20% [-23,80%; 21,30%] p=0,9143	1,10 [0,51; 2,36] p=0,8045
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	92/351 (26,2%)	14,52 [13,37; NA]	47/347 (13,5%)	NA [NA; NA]	2,27 [1,54; 3,35] p<0,0001	1,94 [1,41; 2,67] p<0,0001	12,70% [6,80%; 18,50%] p<0,0001	2,02 [1,42; 2,88] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9932								
männlich	60/209 (28,7%)	13,37 [12,03; NA]	31/202 (15,3%)	NA [NA; NA]	2,22 [1,37; 3,61] p=0,0011	1,87 [1,27; 2,76] p=0,0016	13,40% [5,50%; 21,30%] p=0,0009	2,05 [1,33; 3,17] p=0,0012
weiblich	32/142 (22,5%)	14,52 [14,52; NA]	16/145 (11,0%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,22; 4,50] p=0,0092	2,04 [1,17; 3,55] p=0,0115	11,50% [2,90%; 20,10%] p=0,0084	2,04 [1,12; 3,72] p=0,0200
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0373								

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 Jahre	52/258 (20,2%)	NA [NA; NA]	34/260 (13,1%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,05; 2,69] p=0,0306	1,54 [1,04; 2,29] p=0,0325	7,10% [0,70%; 13,50%] p=0,0298	1,56 [1,01; 2,40] p=0,0438
≥65 Jahre	40/93 (43,0%)	13,37 [9,46; 14,52]	13/87 (14,9%)	NA [11,99; NA]	4,30 [2,10; 8,81] p<0,0001	2,88 [1,66; 5,00] p=0,0002	28,10% [15,50%; 40,60%] p<0,0001	3,43 [1,83; 6,43] p=0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0954								
<50 Jahre	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [12,22; NA]	2,13 [0,50; 9,00] p=0,2981	2,00 [0,53; 7,58] p=0,3080	5,70% [-4,90%; 16,20%] p=0,2933	2,14 [0,53; 8,59] p=0,2825
50 bis <65 Jahre	46/205 (22,4%)	NA [NA; NA]	31/207 (15,0%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,99; 2,72] p=0,0523	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0547	7,50% [0,00%; 15,00%] p=0,0511	1,49 [0,94; 2,35] p=0,0863
≥65 Jahre	40/93 (43,0%)	13,37 [9,46; 14,52]	13/87 (14,9%)	NA [11,99; NA]	4,30 [2,10; 8,81] p<0,0001	2,88 [1,66; 5,00] p=0,0002	28,10% [15,50%; 40,60%] p<0,0001	3,43 [1,83; 6,43] p=0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8055								
weiß	86/326 (26,4%)	14,52 [13,37; NA]	44/318 (13,8%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,49; 3,34] p<0,0001	1,91 [1,37; 2,65] p=0,0001	12,50% [6,40%; 18,70%] p<0,0001	2,01 [1,40; 2,89] p=0,0002
andere	6/25 (24,0%)	11,40 [11,40; NA]	3/29 (10,3%)	12,22 [12,22; NA]	2,74 [0,61; 12,35] p=0,1835	2,32 [0,65; 8,33] p=0,1970	13,70% [-6,40%; 33,70%] p=0,1825	2,81 [0,69; 11,45] p=0,1487
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3646								

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 I	35/183 (19,1%)	14,52 [NA; NA]	20/176 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,84 [1,02; 3,34] p=0,0415	1,68 [1,01; 2,80] p=0,0450	7,80% [0,40%; 15,10%] p=0,0392	1,73 [0,99; 3,00] p=0,0527
Stadium II	37/114 (32,5%)	13,37 [11,07; NA]	15/121 (12,4%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,74; 6,62] p=0,0002	2,62 [1,52; 4,50] p=0,0005	20,10% [9,70%; 30,50%] p=0,0002	2,80 [1,54; 5,10] p=0,0008
Stadium III	20/54 (37,0%)	NA [9,46; NA]	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,77; 4,26] p=0,1715	1,51 [0,83; 2,76] p=0,1782	12,50% [-5,10%; 30,20%] p=0,1631	1,54 [0,75; 3,16] p=0,2362
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8911								
IgG	49/202 (24,3%)	14,52 [13,37; NA]	21/181 (11,6%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,40; 4,26] p=0,0014	2,09 [1,31; 3,35] p=0,0021	12,70% [5,10%; 20,20%] p=0,0010	2,12 [1,27; 3,55] p=0,0041
Nicht-IgG	20/76 (26,3%)	NA [NA; NA]	12/94 (12,8%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,10; 5,39] p=0,0251	2,06 [1,08; 3,94] p=0,0288	13,50% [1,60%; 25,50%] p=0,0266	2,21 [1,08; 4,52] p=0,0300
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,1691								
Hochrisiko	29/74 (39,2%)	NA [9,92; NA]	10/75 (13,3%)	NA [NA; NA]	4,19 [1,86; 9,45] p=0,0003	2,94 [1,54; 5,59] p=0,0010	25,90% [12,30%; 39,40%] p=0,0002	3,52 [1,71; 7,23] p=0,0006
Standardrisiko	61/262 (23,3%)	14,52 [13,37; NA]	37/262 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,18; 2,90] p=0,0072	1,65 [1,14; 2,39] p=0,0082	9,20% [2,50%; 15,80%] p=0,0068	1,65 [1,09; 2,48] p=0,0172
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%;	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	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=0,1287	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1468								
ECOG-PS 0	54/218 (24,8%)	14,52 [13,37; NA]	22/224 (9,8%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,77; 5,17] p<0,0001	2,52 [1,59; 3,99] p<0,0001	14,90% [8,00%; 21,90%] p<0,0001	2,59 [1,58; 4,26] p=0,0002
ECOG-PS ≥1	38/133 (28,6%)	NA [NA; NA]	25/123 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,88; 2,80] p=0,1267	1,41 [0,90; 2,19] p=0,1303	8,20% [-2,20%; 18,70%] p=0,1225	1,50 [0,91; 2,49] p=0,1150
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1918								
≤65 kg	17/82 (20,7%)	NA [NA; NA]	16/113 (14,2%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,75; 3,36] p=0,2281	1,46 [0,79; 2,72] p=0,2286	6,60% [-4,30%; 17,40%] p=0,2363	1,50 [0,76; 2,97] p=0,2446
>65 bis 85 kg	48/174 (27,6%)	14,52 [12,03; NA]	24/145 (16,6%)	NA [NA; NA]	1,92 [1,11; 3,33] p=0,0191	1,67 [1,08; 2,58] p=0,0221	11,00% [2,10%; 20,00%] p=0,0161	1,75 [1,07; 2,86] p=0,0260
>85 kg	27/95 (28,4%)	13,37 [NA; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	4,65 [1,91; 11,34] p=0,0003	3,61 [1,66; 7,88] p=0,0012	20,60% [9,90%; 31,20%] p=0,0002	3,94 [1,71; 9,06] p=0,0013
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7771								
<60 ml/min	16/31 (51,6%)	10,05 [6,18; NA]	9/27 (33,3%)	11,99 [9,82; 11,99]	2,13 [0,73; 6,20] p=0,1645	1,55 [0,82; 2,92] p=0,1758	18,30% [-6,70%; 43,30%] p=0,1520	1,64 [0,72; 3,72] p=0,2345
60 bis <90 ml/min	40/146 (27,4%)	14,52 [14,52; NA]	18/139 (12,9%)	NA [NA; NA]	2,54 [1,37; 4,69] p=0,0025	2,12 [1,28; 3,51] p=0,0037	14,40% [5,30%;	2,21 [1,27; 3,86] p=0,0053

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
							23,60%] p=0,0019	
≥90 ml/min	36/174 (20,7%)	13,37 [NA; NA]	20/181 (11,0%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,16; 3,80] p=0,0129	1,87 [1,13; 3,10] p=0,0150	9,60% [2,10%; 17,20%] p=0,0124	1,96 [1,13; 3,40] p=0,0159
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,3947								
normal	81/309 (26,2%)	14,52 [13,37; NA]	43/300 (14,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [1,41; 3,20] p=0,0003	1,83 [1,31; 2,55] p=0,0004	11,90% [5,60%; 18,20%] p=0,0002	1,93 [1,33; 2,79] p=0,0005
beeinträchtigt	11/42 (26,2%)	NA [11,07; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	3,81 [1,11; 13,10] p=0,0270	3,08 [1,06; 8,94] p=0,0388	17,70% [2,20%; 33,20%] p=0,0254	3,43 [1,09; 10,79] p=0,0349
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Thrombozytopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3273								
Europa	81/317 (25,6%)	14,52 [13,37; NA]	37/309 (12,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [1,65; 3,86] p<0,0001	2,13 [1,50; 3,05] p<0,0001	13,60% [7,60%; 19,60%] p<0,0001	2,23 [1,51; 3,29] p<0,0001
Australien	11/34 (32,4%)	NA [10,12; NA]	10/38 (26,3%)	NA [12,22; NA]	1,34 [0,48; 3,71] p=0,5763	1,23 [0,60; 2,53] p=0,5743	6,00% [-15,00%; 27,10%] p=0,5741	1,42 [0,58; 3,44] p=0,4417

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation LymphopenieTabelle-57 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/347 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,84; 6,89] p=0,0921	2,36 [0,84; 6,62] p=0,1023	2,00% [-0,30%; 4,30%] p=0,0903	2,32 [0,82; 6,59] p=0,1137
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5549								
männlich	9/209 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,98 [0,80; 11,19] p=0,0898	2,90 [0,80; 10,56] p=0,1064	2,80% [-0,40%; 6,00%] p=0,0858	2,93 [0,79; 10,81] p=0,1073
weiblich	3/142 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/145 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,25; 9,38] p=0,6355	1,53 [0,26; 9,03] p=0,6376	0,70% [-2,30%; 3,80%] p=0,6355	1,50 [0,25; 9,00] p=0,6553
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1625								
<65 Jahre	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	2/260 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,66 [1,00; 21,79] p=0,0320	4,54 [0,99; 20,79] p=0,0516	2,70% [0,20%; 5,20%] p=0,0315	4,56 [0,98; 21,09] p=0,0523
≥65 Jahre	3/93 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/87 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,18; 4,75] p=0,9340	0,94 [0,19; 4,51] p=0,9338	-0,20% [-5,50%; 5,00%] p=0,9338	0,94 [0,19; 4,65] p=0,9375
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9916								

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
weiß	12/326 (3,7%)	NA [NA; NA]	4/318 (1,3%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,96; 9,40] p=0,0484	2,93 [0,95; 8,98] p=0,0605	2,40% [0,00%; 4,80%] p=0,0463	2,93 [0,95; 9,09] p=0,0624
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9902								
Hochrisiko	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,17] p=0,5532	2,03 [0,19; 21,88] p=0,5605	1,40% [-3,10%; 5,90%] p=0,5522	2,07 [0,19; 22,80] p=0,5535
Standardrisiko	10/262 (3,8%)	NA [NA; NA]	4/262 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,79; 8,27] p=0,1044	2,50 [0,79; 7,87] p=0,1173	2,30% [-0,50%; 5,00%] p=0,1032	2,50 [0,78; 7,97] p=0,1213
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (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 - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9892								
normal	12/309 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/300 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,00 [1,12; 14,32] p=0,0218	3,88 [1,11; 13,63] p=0,0341	2,90% [0,50%; 5,30%] p=0,0201	3,91 [1,10; 13,86] p=0,0347
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-10,00%; 1,50%] p=0,1484	NA [NA; NA] p=0,9965
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9998								
Europa	12/317 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/309 (1,6%)	NA [NA; NA]	2,39 [0,83; 6,87] p=0,0956	2,34 [0,83; 6,56] p=0,1063	2,20% [-0,40%; 4,70%] p=0,0929	2,34 [0,82; 6,64] p=0,1104

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
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	4/347 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,51; 6,07] p=0,3703	1,73 [0,51; 5,84] p=0,3752	0,80% [-1,00%; 2,70%] p=0,3681	1,69 [0,49; 5,78] p=0,4014
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9932								
weiß	7/326 (2,1%)	NA [NA; NA]	3/318 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,30 [0,59; 8,99] p=0,2171	2,28 [0,59; 8,72] p=0,2302	1,20% [-0,70%; 3,10%] p=0,2140	2,27 [0,59; 8,76] p=0,2360
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=1,0000								
Hochrisiko	0/74 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/75 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Standardrisiko	7/262 (2,7%)	NA [NA; NA]	4/262 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,51; 6,12] p=0,3611	1,75 [0,52; 5,91] p=0,3672	1,10% [-1,30%; 3,60%] p=0,3602	1,74 [0,51; 5,94] p=0,3780
Unbestimmt	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Lymphopenie, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	7/317 (2,2%)	NA [NA; NA]	4/309 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,50; 5,94] p=0,3847	1,71 [0,50; 5,77] p=0,3903	0,90% [-1,10%; 3,00%] p=0,3825	1,70 [0,50; 5,80] p=0,3982

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
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (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 - SMQ Blutungen

Tabelle-58 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	21/351 (6,0%)	NA [14,03; NA]	27/347 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,42; 1,36] p=0,3462	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3481	-1,80% [-5,60%; 2,00%] p=0,3468	0,71 [0,40; 1,27] p=0,2550
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4802								
männlich	14/209 (6,7%)	NA [NA; NA]	15/202 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,42; 1,91] p=0,7738	0,90 [0,45; 1,82] p=0,7736	-0,70% [-5,70%; 4,20%] p=0,7737	0,89 [0,43; 1,85] p=0,7622
weiblich	7/142 (4,9%)	NA [14,03; NA]	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2551	0,60 [0,24; 1,47] p=0,2608	-3,30% [-9,10%; 2,40%] p=0,2520	0,57 [0,23; 1,46] p=0,2446
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0784								
<65 Jahre	10/258 (3,9%)	NA [14,03; NA]	20/260 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,22; 1,05] p=0,0632	0,50 [0,24; 1,05] p=0,0692	-3,80% [-7,80%; 0,20%] p=0,0618	0,48 [0,22; 1,02] p=0,0577
≥65 Jahre	11/93 (11,8%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,57; 4,15] p=0,3993	1,47 [0,60; 3,62] p=0,4022	3,80% [-4,90%; 12,50%] p=0,3944	1,48 [0,57; 3,81] p=0,4195
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1164								

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
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,13 [0,01; 1,07] p=0,0281	0,14 [0,02; 1,12] p=0,0642	-11,30% [-21,10%; -1,50%] p=0,0239	0,14 [0,02; 1,13] p=0,0652
50 bis <65 Jahre	9/205 (4,4%)	NA [14,03; NA]	13/207 (6,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,29; 1,64] p=0,3942	0,70 [0,31; 1,60] p=0,3965	-1,90% [-6,20%; 2,40%] p=0,3928	0,66 [0,28; 1,54] p=0,3362
≥65 Jahre	11/93 (11,8%)	NA [NA; NA]	7/87 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,57; 4,15] p=0,3993	1,47 [0,60; 3,62] p=0,4022	3,80% [-4,90%; 12,50%] p=0,3944	1,48 [0,57; 3,81] p=0,4195
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9876								
weiß	21/326 (6,4%)	NA [14,03; NA]	26/318 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,43; 1,41] p=0,3979	0,79 [0,45; 1,37] p=0,3989	-1,70% [-5,80%; 2,30%] p=0,3979	0,76 [0,43; 1,36] p=0,3582
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9984
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,1315								
Stadium I	14/183 (7,7%)	NA [NA; NA]	10/176 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,59; 3,18] p=0,4560	1,35 [0,61; 2,95] p=0,4575	2,00% [-3,20%; 7,10%] p=0,4538	1,34 [0,59; 3,02] p=0,4799
Stadium II	5/114 (4,4%)	NA [14,03; NA]	12/121 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,14; 1,22] p=0,1026	0,44 [0,16; 1,22] p=0,1139	-5,50% [-12,10%; 1,00%] p=0,0963	0,40 [0,14; 1,15] p=0,0887
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,06; 1,83] p=0,1927	0,36 [0,07; 1,79] p=0,2126	-6,50% [-16,40%;	0,35 [0,07; 1,83] p=0,2159

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
							3,40% p=0,1963	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4994								
IgG	14/202 (6,9%)	NA [14,03; NA]	17/181 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,34; 1,50] p=0,3785	0,74 [0,37; 1,45] p=0,3798	-2,50% [-8,00%; 3,00%] p=0,3810	0,69 [0,34; 1,40] p=0,3003
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,24; 6,36] p=0,7912	1,24 [0,26; 5,95] p=0,7909	0,80% [-4,90%; 6,40%] p=0,7927	1,24 [0,25; 6,16] p=0,7897
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8386								
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	8/75 (10,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,14; 1,66] p=0,2396	0,51 [0,16; 1,61] p=0,2493	-5,30% [-13,90%; 3,40%] p=0,2348	0,50 [0,15; 1,66] p=0,2591
Standardrisiko	16/262 (6,1%)	NA [14,03; NA]	19/262 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,42; 1,66] p=0,6000	0,84 [0,44; 1,60] p=0,6002	-1,10% [-5,40%; 3,10%] p=0,5995	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4666
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5448								
ECOG-PS 0	13/218 (6,0%)	NA [14,03; NA]	19/224 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,33; 1,42] p=0,3075	0,70 [0,36; 1,39] p=0,3101	-2,50% [-7,30%; 2,30%] p=0,3053	0,64 [0,32; 1,32] p=0,2275
ECOG-PS ≥1	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	8/123 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,33; 2,53] p=0,8720	0,93 [0,36; 2,39] p=0,8717	-0,50% [-6,40%;]	0,91 [0,34; 2,43] p=0,8549

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
							5,50% p=0,8719	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1302								
≤65 kg	4/82 (4,9%)	14,03 [14,03; NA]	11/113 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,15; 1,55] p=0,2102	0,50 [0,17; 1,52] p=0,2218	-4,90% [-12,00%; 2,30%] p=0,1852	0,48 [0,15; 1,50] p=0,2052
>65 bis 85 kg	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,62; 4,10] p=0,3329	1,55 [0,63; 3,78] p=0,3373	2,60% [-2,60%; 7,90%] p=0,3225	1,56 [0,62; 3,92] p=0,3409
>85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	9/89 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,12; 1,32] p=0,1195	0,42 [0,13; 1,30] p=0,1326	-5,90% [-13,40%; 1,60%] p=0,1206	0,41 [0,13; 1,32] p=0,1354
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5562								
<60 ml/min	0/31 (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=0,9968
60 bis <90 ml/min	14/146 (9,6%)	NA [14,03; NA]	11/139 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,54; 2,82] p=0,6179	1,21 [0,57; 2,58] p=0,6180	1,70% [-4,90%; 8,20%] p=0,6163	1,18 [0,53; 2,59] p=0,6893
≥90 ml/min	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,23; 1,54] p=0,2760	0,61 [0,24; 1,50] p=0,2812	-2,60% [-7,30%; 2,00%] p=0,2723	0,60 [0,24; 1,53] p=0,2876
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4997								
normal	16/309 (5,2%)	NA [14,03; NA]	22/300 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,35; 1,34] p=0,2720	0,71 [0,38; 1,32] p=0,2744	-2,20% [-6,00%;]	0,68 [0,36; 1,30] p=0,2429

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
							1,70% p=0,2723	
beeinträchtigt	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,30; 4,23] p=0,8510	1,12 [0,35; 3,60] p=0,8502	1,30% [-11,90%; 14,40%] p=0,8506	1,13 [0,33; 3,92] p=0,8428
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SMQ Blutungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9512								
Europa	17/317 (5,4%)	NA [14,03; NA]	21/309 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,40; 1,50] p=0,4531	0,79 [0,42; 1,47] p=0,4539	-1,40% [-5,20%; 2,30%] p=0,4532	0,75 [0,40; 1,43] p=0,3844
Australien	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,18; 2,77] p=0,6244	0,74 [0,23; 2,42] p=0,6243	-4,00% [-19,90%; 11,80%] p=0,6190	0,79 [0,22; 2,83] p=0,7207

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

UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle-59 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
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	210/351 (59,8%)	5,29 [3,48; 6,50]	188/347 (54,2%)	6,77 [4,86; 11,11]	1,26 [0,94; 1,71] p=0,1279	1,10 [0,97; 1,26] p=0,1273	5,70% [-1,60%; 13,00%] p=0,1257	1,14 [0,94; 1,39] p=0,1877
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3414								
männlich	127/209 (60,8%)	5,09 [3,32; 6,41]	106/202 (52,5%)	6,83 [5,03; NA]	1,40 [0,95; 2,08] p=0,0903	1,16 [0,98; 1,37] p=0,0919	8,30% [-1,30%; 17,80%] p=0,0889	1,24 [0,96; 1,60] p=0,1034
weiblich	83/142 (58,5%)	6,11 [2,76; 9,27]	82/145 (56,6%)	5,16 [3,06; 11,11]	1,08 [0,68; 1,73] p=0,7453	1,03 [0,85; 1,26] p=0,7449	1,90% [-9,50%; 13,30%] p=0,7448	1,02 [0,75; 1,38] p=0,8998
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4505								
<65 Jahre	150/258 (58,1%)	5,62 [3,32; 8,12]	134/260 (51,5%)	7,98 [5,36; NA]	1,31 [0,92; 1,85] p=0,1316	1,13 [0,96; 1,32] p=0,1322	6,60% [-2,00%; 15,20%] p=0,1303	1,19 [0,94; 1,50] p=0,1514
≥65 Jahre	60/93 (64,5%)	4,73 [2,76; 6,77]	54/87 (62,1%)	3,81 [2,07; 6,83]	1,11 [0,61; 2,04] p=0,7342	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7339	2,40% [-11,60%; 16,50%] p=0,7335	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9593
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7461								

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
<50 Jahre	28/53 (52,8%)	8,90 [2,92; NA]	24/53 (45,3%)	NA [5,91; NA]	1,35 [0,63; 2,90] p=0,4392	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4388	7,50% [-11,40%; 26,50%] p=0,4357	1,23 [0,71; 2,12] p=0,4623
50 bis <65 Jahre	122/205 (59,5%)	5,19 [3,02; 7,75]	110/207 (53,1%)	7,85 [4,86; NA]	1,30 [0,88; 1,92] p=0,1928	1,12 [0,94; 1,33] p=0,1933	6,40% [-3,20%; 15,90%] p=0,1913	1,18 [0,91; 1,52] p=0,2159
≥65 Jahre	60/93 (64,5%)	4,73 [2,76; 6,77]	54/87 (62,1%)	3,81 [2,07; 6,83]	1,11 [0,61; 2,04] p=0,7342	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7339	2,40% [-11,60%; 16,50%] p=0,7335	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9593
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0072								
weiß	202/326 (62,0%)	5,09 [3,25; 6,11]	168/318 (52,8%)	6,83 [4,93; 11,47]	1,45 [1,06; 1,99] p=0,0192	1,17 [1,03; 1,34] p=0,0199	9,10% [1,50%; 16,70%] p=0,0186	1,23 [1,00; 1,51] p=0,0457
andere	8/25 (32,0%)	NA [4,37; NA]	20/29 (69,0%)	5,65 [2,14; 8,57]	0,21 [0,07; 0,67] p=0,0072	0,46 [0,25; 0,86] p=0,0154	-37,00% [-61,80%; -12,10%] p=0,0036	0,39 [0,17; 0,89] p=0,0254
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9297								
Stadium I	109/183 (59,6%)	5,45 [3,42; 7,85]	94/176 (53,4%)	7,98 [5,03; NA]	1,28 [0,85; 1,95] p=0,2403	1,11 [0,93; 1,34] p=0,2414	6,20% [-4,10%; 16,40%] p=0,2389	1,15 [0,87; 1,52] p=0,3213
Stadium II	65/114 (57,0%)	6,50 [2,83; NA]	61/121 (50,4%)	6,44 [3,81; NA]	1,30 [0,78; 2,18] p=0,3113	1,13 [0,89; 1,44] p=0,3106	6,60% [-6,10%; 19,30%] p=0,3091	1,16 [0,81; 1,64] p=0,4178
Stadium III	36/54 (66,7%)	2,89 [1,61; 6,11]	33/49 (67,3%)	3,94 [1,81; 7,52]	0,97 [0,43; 2,21] p=0,9418	0,99 [0,76; 1,30] p=0,9415	-0,70% [-18,90%;]	1,04 [0,65; 1,67] p=0,8760

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
							17,50% p=0,9415	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0870								
IgG	119/202 (58,9%)	5,45 [3,48; 8,12]	112/181 (61,9%)	4,37 [3,02; 6,77]	0,88 [0,59; 1,33] p=0,5539	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5528	-3,00% [-12,80%; 6,80%] p=0,5530	0,89 [0,69; 1,15] p=0,3800
Nicht-IgG	42/76 (55,3%)	5,55 [2,66; NA]	41/94 (43,6%)	NA [4,86; NA]	1,60 [0,87; 2,94] p=0,1321	1,27 [0,93; 1,72] p=0,1298	11,60% [-3,40%; 26,70%] p=0,1285	1,37 [0,89; 2,10] p=0,1545
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zyto-genetisches Risiko, Interaktion: p=0,8924								
Hochrisiko	45/74 (60,8%)	4,73 [2,66; 9,40]	40/75 (53,3%)	6,44 [3,19; NA]	1,36 [0,71; 2,60] p=0,3582	1,14 [0,86; 1,51] p=0,3580	7,50% [-8,40%; 23,30%] p=0,3551	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3783
Standardrisiko	157/262 (59,9%)	5,29 [3,42; 7,42]	144/262 (55,0%)	6,77 [4,17; 11,11]	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2512	1,09 [0,94; 1,26] p=0,2515	5,00% [-3,50%; 13,40%] p=0,2501	1,12 [0,89; 1,40] p=0,3417
Unbestimmt	8/15 (53,3%)	6,77 [0,62; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,07; NA]	1,71 [0,34; 8,68] p=0,5218	1,33 [0,55; 3,26] p=0,5285	13,30% [-26,20%; 52,80%] p=0,5081	1,34 [0,40; 4,47] p=0,6315
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5808								
ECOG-PS 0	129/218 (59,2%)	5,72 [3,65; 7,85]	121/224 (54,0%)	6,44 [3,71; 11,47]	1,23 [0,85; 1,80] p=0,2747	1,09 [0,93; 1,29] p=0,2746	5,20% [-4,10%; 14,40%] p=0,2735	1,09 [0,85; 1,40] p=0,4746
ECOG-PS ≥1	81/133 (60,9%)	4,04 [2,56; 7,75]	67/123 (54,5%)	6,83 [4,76; NA]	1,30 [0,79; 2,14] p=0,2989	1,12 [0,91; 1,38] p=0,3006	6,40% [-5,70%;	1,23 [0,89; 1,70] p=0,2103

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
							18,50% p=0,2973	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,1658								
≤65 kg	43/82 (52,4%)	8,90 [3,15; NA]	54/113 (47,8%)	11,11 [3,94; NA]	1,21 [0,68; 2,13] p=0,5224	1,10 [0,83; 1,46] p=0,5188	4,70% [-9,50%; 18,90%] p=0,5209	1,11 [0,74; 1,66] p=0,6064
>65 bis 85 kg	112/174 (64,4%)	3,94 [2,69; 5,82]	77/145 (53,1%)	6,77 [4,37; NA]	1,59 [1,02; 2,50] p=0,0418	1,21 [1,00; 1,46] p=0,0457	11,30% [0,50%; 22,10%] p=0,0409	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0544
>85 kg	55/95 (57,9%)	5,72 [3,22; NA]	57/89 (64,0%)	4,40 [2,56; 6,83]	0,77 [0,43; 1,40] p=0,3943	0,90 [0,72; 1,14] p=0,3929	-6,20% [-20,20%; 7,90%] p=0,3916	0,84 [0,58; 1,21] p=0,3469
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2909								
<60 ml/min	21/31 (67,7%)	2,56 [0,99; 8,84]	14/27 (51,9%)	7,52 [1,18; NA]	1,95 [0,67; 5,66] p=0,2212	1,31 [0,84; 2,02] p=0,2307	15,90% [-9,10%; 40,90%] p=0,2132	1,57 [0,80; 3,10] p=0,1893
60 bis <90 ml/min	90/146 (61,6%)	5,45 [2,76; 7,42]	71/139 (51,1%)	9,17 [3,58; NA]	1,54 [0,96; 2,46] p=0,0726	1,21 [0,98; 1,48] p=0,0750	10,60% [-0,90%; 22,00%] p=0,0707	1,26 [0,93; 1,73] p=0,1400
≥90 ml/min	99/174 (56,9%)	5,72 [3,65; 9,40]	103/181 (56,9%)	5,85 [4,14; 8,84]	1,00 [0,66; 1,52] p=0,9986	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9986	0,00% [-10,30%; 10,30%] p=0,9986	0,99 [0,75; 1,31] p=0,9501
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5740								
normal	185/309 (59,9%)	5,29 [3,81; 6,77]	164/300 (54,7%)	6,70 [4,37; 11,11]	1,24 [0,90; 1,71] p=0,1947	1,09 [0,95; 1,26] p=0,1954	5,20% [-2,60%;	1,12 [0,91; 1,38] p=0,3019

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
							13,10% p=0,1938	
beeinträchtigt	25/42 (59,5%)	2,91 [1,51; NA]	24/47 (51,1%)	7,75 [3,84; NA]	1,41 [0,61; 3,27] p=0,4258	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4228	8,50% [-12,10%; 29,10%] p=0,4210	1,31 [0,74; 2,29] p=0,3511
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0810								
Europa	192/317 (60,6%)	4,37 [3,06; 6,44]	164/309 (53,1%)	6,80 [4,96; NA]	1,36 [0,99; 1,86] p=0,0586	1,14 [0,99; 1,31] p=0,0596	7,50% [-0,20%; 15,20%] p=0,0577	1,21 [0,98; 1,49] p=0,0728
Australien	18/34 (52,9%)	5,82 [5,22; NA]	24/38 (63,2%)	3,35 [1,54; 10,78]	0,66 [0,26; 1,68] p=0,3834	0,84 [0,56; 1,25] p=0,3863	-10,20% [-32,90%; 12,50%] p=0,3784	0,69 [0,38; 1,28] p=0,2393
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	77/351 (21,9%)	NA [NA; NA]	75/347 (21,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9235	1,01 [0,77; 1,34] p=0,9232	0,30% [-5,80%; 6,40%] p=0,9231	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9974
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5644								
männlich	46/209 (22,0%)	NA [NA; NA]	47/202 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7609	0,95 [0,66; 1,35] p=0,7606	-1,30% [-9,40%; 6,80%] p=0,7607	0,92 [0,61; 1,38] p=0,6878
weiblich	31/142 (21,8%)	NA [NA; NA]	28/145 (19,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,66; 2,07] p=0,5979	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5976	2,50% [-6,80%; 11,90%] p=0,5973	1,12 [0,67; 1,86] p=0,6704

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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7085								
<65 Jahre	50/258 (19,4%)	NA [NA; NA]	52/260 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,62; 1,48] p=0,8593	0,97 [0,68; 1,37] p=0,8592	-0,60% [-7,50%; 6,20%] p=0,8591	0,95 [0,64; 1,40] p=0,7814
≥65 Jahre	27/93 (29,0%)	NA [NA; NA]	23/87 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,59; 2,19] p=0,6984	1,10 [0,68; 1,76] p=0,6980	2,60% [-10,50%; 15,70%] p=0,6972	1,08 [0,62; 1,88] p=0,7879
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9346								
<50 Jahre	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,30; 3,33] p=1,0000	1,00 [0,34; 2,90] p=1,0000	0,00% [-12,10%; 12,10%] p=1,0000	0,97 [0,31; 3,00] p=0,9530
50 bis <65 Jahre	44/205 (21,5%)	NA [NA; NA]	46/207 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,60; 1,53] p=0,8523	0,97 [0,67; 1,39] p=0,8522	-0,80% [-8,70%; 7,20%] p=0,8521	0,95 [0,63; 1,43] p=0,7947
≥65 Jahre	27/93 (29,0%)	NA [NA; NA]	23/87 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,59; 2,19] p=0,6984	1,10 [0,68; 1,76] p=0,6980	2,60% [-10,50%; 15,70%] p=0,6972	1,08 [0,62; 1,88] p=0,7879
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0428								
weiß	74/326 (22,7%)	NA [NA; NA]	64/318 (20,1%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,80; 1,70] p=0,4265	1,13 [0,84; 1,52] p=0,4268	2,60% [-3,80%; 8,90%] p=0,4257	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5375
andere	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	11/29 (37,9%)	NA [5,65; NA]	0,22 [0,05; 0,92] p=0,0317	0,32 [0,10; 1,01] p=0,0517	-25,90% [-47,70%; -4,20%] p=0,0196	0,29 [0,08; 1,03] p=0,0561

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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5317								
Stadium I	37/183 (20,2%)	NA [NA; NA]	36/176 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9558	0,99 [0,66; 1,49] p=0,9557	-0,20% [-8,60%; 8,10%] p=0,9557	0,99 [0,63; 1,57] p=0,9737
Stadium II	28/114 (24,6%)	NA [NA; NA]	24/121 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,71; 2,44] p=0,3840	1,24 [0,77; 2,00] p=0,3842	4,70% [-5,90%; 15,40%] p=0,3833	1,19 [0,69; 2,05] p=0,5316
Stadium III	12/54 (22,2%)	NA [NA; NA]	15/49 (30,6%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,27; 1,57] p=0,3359	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3365	-8,40% [-25,40%; 8,60%] p=0,3338	0,70 [0,33; 1,49] p=0,3495
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1277								
IgG	39/202 (19,3%)	NA [NA; NA]	47/181 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,42; 1,10] p=0,1194	0,74 [0,51; 1,08] p=0,1206	-6,70% [-15,10%; 1,70%] p=0,1198	0,69 [0,45; 1,05] p=0,0828
Nicht-IgG	15/76 (19,7%)	NA [NA; NA]	14/94 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,63; 3,13] p=0,4053	1,32 [0,68; 2,57] p=0,4049	4,80% [-6,60%; 16,30%] p=0,4084	1,33 [0,64; 2,75] p=0,4436
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,3620								
Hochrisiko	21/74 (28,4%)	NA [NA; NA]	15/75 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,74; 3,38] p=0,2338	1,42 [0,80; 2,53] p=0,2367	8,40% [-5,30%; 22,10%] p=0,2304	1,52 [0,79; 2,96] p=0,2134

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
Standardrisiko	53/262 (20,2%)	NA [NA; NA]	58/262 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,59; 1,36] p=0,5933	0,91 [0,66; 1,27] p=0,5932	-1,90% [-8,90%; 5,10%] p=0,5928	0,88 [0,60; 1,27] p=0,4871
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [6,77; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,07; NA]	1,00 [0,14; 7,39] p=1,0000	1,00 [0,20; 4,96] p=1,0000	0,00% [-32,00%; 32,00%] p=1,0000	0,80 [0,13; 4,80] p=0,8039
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,3351								
ECOG-PS 0	49/218 (22,5%)	NA [NA; NA]	44/224 (19,6%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,75; 1,88] p=0,4654	1,14 [0,80; 1,64] p=0,4653	2,80% [-4,80%; 10,40%] p=0,4649	1,12 [0,74; 1,68] p=0,5865
ECOG-PS ≥1	28/133 (21,1%)	NA [NA; NA]	31/123 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4317	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4315	-4,20% [-14,50%; 6,20%] p=0,4313	0,81 [0,49; 1,36] p=0,4298
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,5708								
≤65 kg	12/82 (14,6%)	NA [NA; NA]	20/113 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,36; 1,74] p=0,5694	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5704	-3,10% [-13,50%; 7,30%] p=0,5633	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5507
>65 bis 85 kg	39/174 (22,4%)	NA [NA; NA]	28/145 (19,3%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,70; 2,08] p=0,4987	1,16 [0,75; 1,79] p=0,4995	3,10% [-5,80%; 12,00%] p=0,4956	1,17 [0,72; 1,90] p=0,5246
>85 kg	26/95 (27,4%)	NA [NA; NA]	27/89 (30,3%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,46; 1,64] p=0,6576	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6569	-3,00% [-16,10%; 10,10%] p=0,6569	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5295

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) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,5173								
<60 ml/min	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	6/27 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,24; 3,00] p=0,7898	0,87 [0,32; 2,38] p=0,7880	-2,90% [-23,80%; 18,10%] p=0,7886	0,88 [0,28; 2,71] p=0,8165
60 bis <90 ml/min	32/146 (21,9%)	NA [NA; NA]	23/139 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,78; 2,57] p=0,2516	1,32 [0,82; 2,15] p=0,2538	5,40% [-3,70%; 14,50%] p=0,2484	1,28 [0,75; 2,19] p=0,3624
≥ 90 ml/min	39/174 (22,4%)	NA [NA; NA]	46/181 (25,4%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,52; 1,38] p=0,5084	0,88 [0,61; 1,28] p=0,5085	-3,00% [-11,90%; 5,90%] p=0,5072	0,86 [0,56; 1,33] p=0,5065
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4775								
normal	67/309 (21,7%)	NA [NA; NA]	61/300 (20,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,73; 1,60] p=0,6830	1,07 [0,78; 1,45] p=0,6829	1,30% [-5,10%; 7,80%] p=0,6826	1,05 [0,74; 1,48] p=0,7921
beeinträchtigt	10/42 (23,8%)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,90] p=0,5282	0,80 [0,40; 1,60] p=0,5286	-6,00% [-24,30%; 12,40%] p=0,5232	0,75 [0,34; 1,70] p=0,4960
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3227								
Europa	68/317 (21,5%)	NA [NA; NA]	62/309 (20,1%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,74; 1,60] p=0,6692	1,07 [0,79; 1,45] p=0,6691	1,40% [-5,00%; 7,70%] p=0,6688	1,06 [0,75; 1,50] p=0,7330

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
Australien	9/34 (26,5%)	NA [NA; NA]	13/38 (34,2%)	NA [7,66; NA]	0,69 [0,25; 1,91] p=0,4797	0,77 [0,38; 1,58] p=0,4807	-7,70% [-28,90%; 13,40%] p=0,4733	0,68 [0,29; 1,58] p=0,3667
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	68/351 (19,4%)	NA [NA; NA]	71/347 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,64; 1,35] p=0,7097	0,94 [0,70; 1,27] p=0,7088	-1,10% [-7,00%; 4,80%] p=0,7086	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6776
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9865								
männlich	42/209 (20,1%)	NA [NA; NA]	43/202 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,58; 1,50] p=0,7659	0,94 [0,65; 1,38] p=0,7656	-1,20% [-9,00%; 6,60%] p=0,7656	0,93 [0,61; 1,43] p=0,7458
weiblich	26/142 (18,3%)	NA [NA; NA]	28/145 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,52; 1,69] p=0,8286	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8284	-1,00% [-10,00%; 8,00%] p=0,8283	0,93 [0,54; 1,58] p=0,7760
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9430								
<65 Jahre	44/258 (17,1%)	NA [NA; NA]	47/260 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7600	0,94 [0,65; 1,37] p=0,7598	-1,00% [-7,60%; 5,50%] p=0,7597	0,93 [0,62; 1,41] p=0,7346
≥65 Jahre	24/93 (25,8%)	NA [NA; NA]	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,47; 1,77] p=0,7879	0,94 [0,58; 1,52] p=0,7873	-1,80% [-14,70%; 11,20%] p=0,7874	0,91 [0,52; 1,60] p=0,7382
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9917								

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
<50 Jahre	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,33; 3,08] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,65] p=1,0000	0,00% [-12,90%; 12,90%] p=1,0000	0,98 [0,34; 2,81] p=0,9765
50 bis <65 Jahre	37/205 (18,0%)	NA [NA; NA]	40/207 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,56; 1,51] p=0,7403	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7400	-1,30% [-8,80%; 6,30%] p=0,7399	0,92 [0,59; 1,45] p=0,7291
≥65 Jahre	24/93 (25,8%)	NA [NA; NA]	24/87 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,47; 1,77] p=0,7879	0,94 [0,58; 1,52] p=0,7873	-1,80% [-14,70%; 11,20%] p=0,7874	0,91 [0,52; 1,60] p=0,7382
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0615								
weiß	66/326 (20,2%)	NA [NA; NA]	62/318 (19,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,71; 1,54] p=0,8120	1,04 [0,76; 1,42] p=0,8119	0,70% [-5,40%; 6,90%] p=0,8118	1,03 [0,73; 1,46] p=0,8689
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	9/29 (31,0%)	NA [5,91; NA]	0,19 [0,04; 1,00] p=0,0379	0,26 [0,06; 1,08] p=0,0642	-23,00% [-42,90%; -3,10%] p=0,0234	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0628
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,6534								
Stadium I	29/183 (15,8%)	NA [NA; NA]	31/176 (17,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,51; 1,53] p=0,6542	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6540	-1,80% [-9,50%; 6,00%] p=0,6540	0,89 [0,54; 1,48] p=0,6611
Stadium II	26/114 (22,8%)	NA [NA; NA]	24/121 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,64; 2,23] p=0,5787	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5783	3,00% [-7,50%; 13,50%] p=0,5782	1,12 [0,64; 1,95] p=0,6941
Stadium III	13/54 (24,1%)	NA [NA; NA]	16/49 (32,7%)	NA [8,97; NA]	0,65 [0,28; 1,55] p=0,3360	0,74 [0,40; 1,37] p=0,3363	-8,60% [-26,00%;	0,73 [0,35; 1,51] p=0,3963

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
							8,80% p=0,3336	
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,4498								
IgG	33/202 (16,3%)	NA [NA; NA]	41/181 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,40; 1,11] p=0,1186	0,72 [0,48; 1,09] p=0,1201	-6,30% [-14,30%; 1,60%] p=0,1194	0,69 [0,44; 1,09] p=0,1137
Nicht-IgG	13/76 (17,1%)	NA [NA; NA]	16/94 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,45; 2,25] p=0,9885	1,00 [0,52; 1,96] p=0,9885	0,10% [-11,30%; 11,50%] p=0,9885	0,96 [0,46; 2,00] p=0,9172
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,2480								
Hochrisiko	20/74 (27,0%)	NA [NA; NA]	14/75 (18,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,74; 3,50] p=0,2256	1,45 [0,79; 2,65] p=0,2288	8,40% [-5,10%; 21,80%] p=0,2221	1,55 [0,78; 3,07] p=0,2099
Standardrisiko	46/262 (17,6%)	NA [NA; NA]	56/262 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,51; 1,21] p=0,2703	0,82 [0,58; 1,17] p=0,2712	-3,80% [-10,60%; 3,00%] p=0,2693	0,79 [0,54; 1,17] p=0,2411
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,07; NA]	1,39 [0,11; 17,67] p=0,8055	1,33 [0,14; 12,82] p=0,8032	3,30% [-22,00%; 28,70%] p=0,7965	1,17 [0,11; 12,98] p=0,8968
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1077								
ECOG-PS 0	46/218 (21,1%)	NA [NA; NA]	41/224 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,75; 1,91] p=0,4601	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4601	2,80% [-4,60%; 10,20%] p=0,4596	1,15 [0,75; 1,75] p=0,5249

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	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	30/123 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,33; 1,14] p=0,1196	0,68 [0,41; 1,11] p=0,1222	-7,80% [-17,70%; 2,00%] p=0,1192	0,65 [0,38; 1,13] p=0,1283
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4711								
≤65 kg	10/82 (12,2%)	NA [NA; NA]	16/113 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,36; 1,96] p=0,6912	0,86 [0,41; 1,80] p=0,6913	-2,00% [-11,50%; 7,60%] p=0,6873	0,85 [0,39; 1,88] p=0,6974
>65 bis 85 kg	36/174 (20,7%)	NA [NA; NA]	27/145 (18,6%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,65; 1,99] p=0,6445	1,11 [0,71; 1,74] p=0,6446	2,10% [-6,70%; 10,80%] p=0,6426	1,10 [0,67; 1,81] p=0,7032
>85 kg	22/95 (23,2%)	NA [NA; NA]	28/89 (31,5%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,34; 1,26] p=0,2070	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2087	-8,30% [-21,10%; 4,50%] p=0,2052	0,69 [0,40; 1,21] p=0,1936
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,7946								
<60 ml/min	9/31 (29,0%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,37; 3,72] p=0,7935	1,12 [0,48; 2,60] p=0,7923	3,10% [-19,90%; 26,10%] p=0,7911	1,18 [0,44; 3,16] p=0,7477
60 bis <90 ml/min	25/146 (17,1%)	NA [NA; NA]	23/139 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,56; 1,94] p=0,8968	1,03 [0,62; 1,73] p=0,8966	0,60% [-8,10%; 9,30%] p=0,8965	0,99 [0,56; 1,74] p=0,9682
≥90 ml/min	34/174 (19,5%)	NA [NA; NA]	41/181 (22,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4734	0,86 [0,58; 1,29] p=0,4737	-3,10% [-11,60%; 5,40%] p=0,4720	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4858
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5734								

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
normal	60/309 (19,4%)	NA [NA; NA]	59/300 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,66; 1,47] p=0,9382	0,99 [0,71; 1,36] p=0,9382	-0,20% [-6,50%; 6,10%] p=0,9382	0,97 [0,68; 1,39] p=0,8688
beeinträchtigt	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,25; 1,89] p=0,4669	0,75 [0,34; 1,65] p=0,4684	-6,50% [-23,70%; 10,70%] p=0,4604	0,73 [0,30; 1,79] p=0,4958
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1210								
Europa	60/317 (18,9%)	NA [NA; NA]	56/309 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,70; 1,58] p=0,7958	1,04 [0,75; 1,45] p=0,7957	0,80% [-5,30%; 6,90%] p=0,7956	1,04 [0,73; 1,50] p=0,8108
Australien	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	15/38 (39,5%)	NA [7,66; NA]	0,47 [0,17; 1,31] p=0,1503	0,60 [0,29; 1,23] p=0,1605	-15,90% [-37,00%; 5,10%] p=0,1384	0,51 [0,22; 1,20] p=0,1229
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	8/351 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/347 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,68 [0,70; 10,20] p=0,1345	2,63 [0,70; 9,86] p=0,1503	1,40% [-0,40%; 3,20%] p=0,1321	2,59 [0,69; 9,75] p=0,1606
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9933								
weiß	8/326 (2,5%)	NA [NA; NA]	2/318 (0,6%)	NA [NA; NA]	3,98 [0,84; 18,86] p=0,0613	3,90 [0,83; 18,23] p=0,0835	1,80% [-0,10%; 3,70%] p=0,0585	3,86 [0,82; 18,19] p=0,0874

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	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9998								
normal	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	3/300 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,63 [0,69; 10,01] p=0,1413	2,59 [0,69; 9,67] p=0,1570	1,60% [-0,50%; 3,70%] p=0,1377	2,57 [0,68; 9,68] p=0,1635
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9998								
Europa	8/317 (2,5%)	NA [NA; NA]	3/309 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,69; 10,05] p=0,1396	2,60 [0,70; 9,71] p=0,1553	1,60% [-0,50%; 3,60%] p=0,1364	2,55 [0,68; 9,62] p=0,1664
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation COVID-19

Tabelle-60 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	4/351 (1,1%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,18; 2,33] p=0,5041	0,65 [0,18; 2,33] p=0,5095	-0,60% [-2,40%; 1,20%] p=0,5050	0,66 [0,18; 2,33] p=0,5132
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
weiß	4/326 (1,2%)	NA [NA; NA]	6/318 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,18; 2,31] p=0,4987	0,65 [0,18; 2,28] p=0,5018	-0,70% [-2,60%; 1,30%] p=0,4993	0,62 [0,18; 2,21] p=0,4635
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9999								
normal	4/309 (1,3%)	NA [NA; NA]	6/300 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,18; 2,30] p=0,4938	0,65 [0,18; 2,27] p=0,4969	-0,70% [-2,70%; 1,30%] p=0,4946	0,63 [0,18; 2,22] p=0,4701
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/47 (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 - PT-Aggregation COVID-19, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	4/317 (1,3%)	NA [NA; NA]	6/309 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,18; 2,31] p=0,4979	0,65 [0,18; 2,28] p=0,5010	-0,70% [-2,60%; 1,30%] p=0,4985	0,61 [0,17; 2,17] p=0,4451

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
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (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 – SMQ Opportunistische InfektionenTabelle-61 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/351 (3,4%)	NA [NA; NA]	13/347 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,40; 2,01] p=0,8003	0,91 [0,42; 1,95] p=0,7996	-0,40% [-3,10%; 2,40%] p=0,7995	0,89 [0,41; 1,95] p=0,7667
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1500								
männlich	4/209 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/202 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,14; 1,60] p=0,2185	0,48 [0,15; 1,58] p=0,2289	-2,00% [-5,30%; 1,20%] p=0,2198	0,48 [0,14; 1,58] p=0,2267
weiblich	8/142 (5,6%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,53; 5,24] p=0,3742	1,63 [0,55; 4,88] p=0,3787	2,20% [-2,60%; 7,00%] p=0,3738	1,62 [0,53; 4,95] p=0,3985
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3526								
<65 Jahre	5/258 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/260 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,93] p=0,4078	0,63 [0,21; 1,90] p=0,4118	-1,10% [-3,80%; 1,60%] p=0,4066	0,62 [0,20; 1,91] p=0,4069
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6333	1,31 [0,43; 3,97] p=0,6337	1,80% [-5,50%; 9,00%] p=0,6308	1,31 [0,42; 4,13] p=0,6441
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6449								

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
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	5/205 (2,4%)	NA [NA; NA]	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,93] p=0,4084	0,63 [0,21; 1,90] p=0,4124	-1,40% [-4,80%; 1,90%] p=0,4069	0,62 [0,20; 1,90] p=0,4055
≥65 Jahre	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,41; 4,37] p=0,6333	1,31 [0,43; 3,97] p=0,6337	1,80% [-5,50%; 9,00%] p=0,6308	1,31 [0,42; 4,13] p=0,6441
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9860								
weiß	12/326 (3,7%)	NA [NA; NA]	9/318 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,55; 3,16] p=0,5437	1,30 [0,56; 3,04] p=0,5446	0,90% [-1,90%; 3,60%] p=0,5426	1,29 [0,54; 3,05] p=0,5680
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,80% [-26,30%; - 1,20%] p=0,0312	NA [NA; NA] p=0,9968
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2307								
Stadium I	4/183 (2,2%)	NA [NA; NA]	8/176 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,14; 1,59] p=0,2143	0,48 [0,15; 1,57] p=0,2248	-2,40% [-6,10%; 1,40%] p=0,2157	0,47 [0,14; 1,56] p=0,2189
Stadium II	4/114 (3,5%)	NA [NA; NA]	1/121 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,36 [0,48; 39,64] p=0,1553	4,25 [0,48; 37,42] p=0,1929	2,70% [-1,10%; 6,40%] p=0,1602	4,20 [0,47; 37,58] p=0,1993
Stadium III	4/54 (7,4%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,21; 3,81] p=0,8867	0,91 [0,24; 3,43] p=0,8862	-0,80% [-11,10%; 9,60%] p=0,8864	0,92 [0,23; 3,67] p=0,9022

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
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9884								
IgG	7/202 (3,5%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,20; 1,31] p=0,1550	0,52 [0,21; 1,30] p=0,1625	-3,20% [-7,60%; 1,30%] p=0,1601	0,50 [0,20; 1,28] p=0,1491
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60% [-1,00%; 6,20%] p=0,1518	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4848								
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,37; 11,75] p=0,3968	2,03 [0,38; 10,73] p=0,4060	2,70% [-3,60%; 9,10%] p=0,3951	2,03 [0,37; 11,09] p=0,4130
Standardrisiko	7/262 (2,7%)	NA [NA; NA]	11/262 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,24; 1,64] p=0,3378	0,64 [0,25; 1,62] p=0,3419	-1,50% [-4,60%; 1,60%] p=0,3369	0,62 [0,24; 1,60] p=0,3227
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6144								
ECOG-PS 0	5/218 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/224 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,23; 2,33] p=0,5912	0,73 [0,24; 2,28] p=0,5924	-0,80% [-3,90%; 2,20%] p=0,5899	0,72 [0,23; 2,26] p=0,5700
ECOG-PS ≥1	7/133 (5,3%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,35; 3,32] p=0,8887	1,08 [0,37; 3,12] p=0,8885	0,40% [-5,00%; 5,80%] p=0,8883	1,08 [0,36; 3,21] p=0,8897

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
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3677								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,23; 4,75] p=0,9650	1,03 [0,24; 4,49] p=0,9649	0,10% [-5,20%; 5,40%] p=0,9650	1,00 [0,22; 4,48] p=0,9984
>65 bis 85 kg	8/174 (4,6%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,43; 4,22] p=0,6057	1,33 [0,45; 3,99] p=0,6067	1,10% [-3,20%; 5,50%] p=0,6005	1,34 [0,44; 4,11] p=0,6034
>85 kg	1/95 (1,1%)	NA [NA; NA]	4/89 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,03; 2,06] p=0,1524	0,23 [0,03; 2,06] p=0,1903	-3,40% [-8,20%; 1,30%] p=0,1572	0,23 [0,03; 2,01] p=0,1818
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6983								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,15; 20,95] p=0,6403	1,74 [0,17; 18,16] p=0,6426	2,70% [-8,50%; 14,00%] p=0,6307	1,71 [0,15; 18,85] p=0,6623
60 bis <90 ml/min	5/146 (3,4%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,32; 4,55] p=0,7922	1,19 [0,33; 4,34] p=0,7921	0,50% [-3,50%; 4,60%] p=0,7914	1,17 [0,31; 4,34] p=0,8201
≥90 ml/min	5/174 (2,9%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,20; 2,00] p=0,4387	0,65 [0,22; 1,95] p=0,4421	-1,50% [-5,40%; 2,30%] p=0,4358	0,65 [0,21; 1,99] p=0,4496
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,4657								
normal	10/309 (3,2%)	NA [NA; NA]	9/300 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,43; 2,70] p=0,8670	1,08 [0,45; 2,62] p=0,8669	0,20% [-2,50%; 3,00%] p=0,8668	1,07 [0,43; 2,63] p=0,8836

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
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,09; 3,10] p=0,4838	0,56 [0,11; 2,90] p=0,4892	-3,70% [-14,00%; 6,50%] p=0,4736	0,54 [0,10; 2,92] p=0,4700
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9891								
Europa	12/317 (3,8%)	NA [NA; NA]	12/309 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,43; 2,20] p=0,9491	0,97 [0,45; 2,14] p=0,9491	-0,10% [-3,10%; 2,90%] p=0,9491	0,96 [0,43; 2,13] p=0,9156
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,70%; 2,50%] p=0,3108	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/347 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,13] p=0,5691	0,74 [0,26; 2,11] p=0,5710	-0,60% [-2,70%; 1,50%] p=0,5701	0,71 [0,24; 2,04] p=0,5206
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4252								
<65 Jahre	1/258 (0,4%)	NA [NA; NA]	3/260 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,23] p=0,3197	0,34 [0,04; 3,21] p=0,3434	-0,80% [-2,30%; 0,70%] p=0,3178	0,32 [0,03; 3,12] p=0,3293
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,34] p=0,9138	0,94 [0,28; 3,12] p=0,9136	-0,40% [-7,10%; 6,30%] p=0,9137	0,92 [0,27; 3,17] p=0,8932
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7230								
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/53 (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

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
50 bis <65 Jahre	1/205 (0,5%)	NA [NA; NA]	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,23] p=0,3203	0,34 [0,04; 3,21] p=0,3439	-1,00% [-2,80%; 0,90%] p=0,3179	0,32 [0,03; 3,09] p=0,3261
≥65 Jahre	5/93 (5,4%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,26; 3,34] p=0,9138	0,94 [0,28; 3,12] p=0,9136	-0,40% [-7,10%; 6,30%] p=0,9137	0,92 [0,27; 3,17] p=0,8932
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9922								
weiß	6/326 (1,8%)	NA [NA; NA]	6/318 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,31; 3,06] p=0,9654	0,97 [0,32; 2,99] p=0,9653	0,00% [-2,10%; 2,00%] p=0,9654	0,95 [0,30; 2,93] p=0,9235
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90% [-16,10%; 2,30%] p=0,1427	NA [NA; NA] p=0,9977
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9921								
IgG	2/202 (1,0%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,22 [0,04; 1,03] p=0,0358	0,22 [0,05; 1,04] p=0,0563	-3,40% [-6,70%; - 0,10%] p=0,0411	0,21 [0,04; 0,99] p=0,0482
Nicht-IgG	1/76 (1,3%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,20%; 3,90%] p=0,3141	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9919								
normal	6/309 (1,9%)	NA [NA; NA]	5/300 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,35; 3,87] p=0,7990	1,17 [0,36; 3,78] p=0,7991	0,30% [-1,80%; 2,40%] p=0,7986	1,14 [0,35; 3,75] p=0,8245

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
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,40% [-13,40%; 0,60%] p=0,0734	NA [NA; NA] p=0,9956
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9999								
Europa	6/317 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/309 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,25; 2,12] p=0,5562	0,73 [0,26; 2,08] p=0,5576	-0,70% [-3,00%; 1,60%] p=0,5565	0,71 [0,24; 2,03] p=0,5185
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	6/351 (1,7%)	NA [NA; NA]	6/347 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,31; 3,08] p=0,9779	0,98 [0,32; 3,02] p=0,9778	0,00% [-2,00%; 1,90%] p=0,9778	0,94 [0,30; 2,91] p=0,9119
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9930								
weiß	6/326 (1,8%)	NA [NA; NA]	5/318 (1,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,35; 3,88] p=0,7930	1,17 [0,36; 3,80] p=0,7931	0,30% [-1,70%; 2,30%] p=0,7927	1,14 [0,35; 3,73] p=0,8322
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9999								
IgG	4/202 (2,0%)	NA [NA; NA]	6/181 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,16; 2,12] p=0,4141	0,60 [0,17; 2,08] p=0,4188	-1,30% [-4,60%; 1,90%] p=0,4193	0,57 [0,16; 2,02] p=0,3850

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
Nicht-IgG	0/76 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9913								
normal	6/309 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/300 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,41; 5,25] p=0,5551	1,46 [0,41; 5,11] p=0,5572	0,60% [-1,40%; 2,60%] p=0,5536	1,43 [0,41; 5,08] p=0,5766
beeinträchtigt	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-10,00%; 1,50%] p=0,1484	NA [NA; NA] p=0,9964
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse -SMQ Opportunistische Infektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=1,0000								
Europa	6/317 (1,9%)	NA [NA; NA]	6/309 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,31; 3,05] p=0,9644	0,97 [0,32; 2,99] p=0,9643	0,00% [-2,20%; 2,10%] p=0,9643	0,94 [0,30; 2,93] p=0,9213
Australien	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

UE von besonderem Interesse – PT-Aggregation Virusinfektion

Tabelle-62 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	42/351 (12,0%)	NA [NA; NA]	49/347 (14,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,53; 1,28] p=0,3953	0,85 [0,58; 1,24] p=0,3948	-2,20% [-7,20%; 2,80%] p=0,3940	0,83 [0,55; 1,25] p=0,3732
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3157								
männlich	22/209 (10,5%)	NA [NA; NA]	30/202 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1878	0,71 [0,42; 1,19] p=0,1902	-4,30% [-10,80%; 2,10%] p=0,1874	0,69 [0,40; 1,19] p=0,1845
weiblich	20/142 (14,1%)	NA [NA; NA]	19/145 (13,1%)	NA [13,01; NA]	1,09 [0,55; 2,14] p=0,8087	1,07 [0,60; 1,93] p=0,8084	1,00% [-6,90%; 8,90%] p=0,8084	1,06 [0,56; 1,98] p=0,8611
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4050								
<65 Jahre	30/258 (11,6%)	NA [NA; NA]	32/260 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,55; 1,59] p=0,8118	0,94 [0,59; 1,51] p=0,8117	-0,70% [-6,30%; 4,90%] p=0,8116	0,93 [0,57; 1,54] p=0,7852
≥65 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	17/87 (19,5%)	NA [13,01; NA]	0,61 [0,27; 1,36] p=0,2274	0,66 [0,34; 1,30] p=0,2307	-6,60% [-17,40%; 4,10%] p=0,2268	0,63 [0,30; 1,33] p=0,2255
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2988								

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
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/53 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,10; 1,62] p=0,1859	0,43 [0,12; 1,57] p=0,2007	-7,50% [-18,60%; 3,50%] p=0,1801	0,41 [0,11; 1,59] p=0,1992
50 bis <65 Jahre	27/205 (13,2%)	NA [NA; NA]	25/207 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,62; 1,98] p=0,7386	1,09 [0,66; 1,81] p=0,7384	1,10% [-5,30%; 7,50%] p=0,7383	1,09 [0,63; 1,87] p=0,7659
≥65 Jahre	12/93 (12,9%)	NA [NA; NA]	17/87 (19,5%)	NA [13,01; NA]	0,61 [0,27; 1,36] p=0,2274	0,66 [0,34; 1,30] p=0,2307	-6,60% [-17,40%; 4,10%] p=0,2268	0,63 [0,30; 1,33] p=0,2255
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3132								
weiß	41/326 (12,6%)	NA [NA; NA]	45/318 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5574	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5574	-1,60% [-6,80%; 3,70%] p=0,5572	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5235
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,50] p=0,2200	0,29 [0,04; 2,43] p=0,2536	-9,80% [-24,50%; 4,90%] p=0,1921	0,28 [0,03; 2,50] p=0,2549
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,5183								
Stadium I	20/183 (10,9%)	NA [NA; NA]	27/176 (15,3%)	NA [13,01; NA]	0,68 [0,36; 1,26] p=0,2160	0,71 [0,41; 1,22] p=0,2183	-4,40% [-11,40%; 2,60%] p=0,2157	0,70 [0,39; 1,24] p=0,2207
Stadium II	13/114 (11,4%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,55; 3,00] p=0,5593	1,25 [0,59; 2,69] p=0,5594	2,30% [-5,50%; 10,10%] p=0,5594	1,23 [0,55; 2,75] p=0,6096
Stadium III	9/54 (16,7%)	NA [NA; NA]	11/49 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,26; 1,84] p=0,4609	0,74 [0,34; 1,64] p=0,4608	-5,80% [-21,10%;]	0,71 [0,30; 1,73] p=0,4547

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
							9,60%] p=0,4600	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,3941								
IgG	24/202 (11,9%)	NA [NA; NA]	27/181 (14,9%)	NA [13,01; NA]	0,77 [0,43; 1,39] p=0,3832	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3837	-3,00% [-9,90%; 3,80%] p=0,3846	0,76 [0,44; 1,31] p=0,3212
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	11/94 (11,7%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,13; 1,37] p=0,1423	0,45 [0,15; 1,36] p=0,1559	-6,40% [-14,70%; 1,80%] p=0,1243	0,44 [0,14; 1,38] p=0,1595
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytopenetisches Risiko, Interaktion: p=0,9542								
Hochrisiko	8/74 (10,8%)	NA [NA; NA]	9/75 (12,0%)	NA [13,01; NA]	0,89 [0,32; 2,44] p=0,8200	0,90 [0,37; 2,21] p=0,8195	-1,20% [-11,40%; 9,00%] p=0,8193	0,92 [0,35; 2,39] p=0,8681
Standardrisiko	32/262 (12,2%)	NA [NA; NA]	40/262 (15,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,47; 1,27] p=0,3105	0,80 [0,52; 1,23] p=0,3115	-3,10% [-8,90%; 2,80%] p=0,3096	0,78 [0,49; 1,24] p=0,2843
Unbestimmt	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [-3,90%; 30,50%] p=0,1287	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0541								
ECOG-PS 0	17/218 (7,8%)	NA [NA; NA]	30/224 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,29; 1,02] p=0,0567	0,58 [0,33; 1,02] p=0,0606	-5,60% [-11,30%; 0,10%] p=0,0546	0,55 [0,31; 1,00] p=0,0521
ECOG-PS ≥1	25/133 (18,8%)	NA [NA; NA]	19/123 (15,4%)	NA [13,01; NA]	1,27 [0,66; 2,44] p=0,4787	1,22 [0,71; 2,10] p=0,4793	3,30% [-5,90%;	1,27 [0,70; 2,32] p=0,4281

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
							12,60%] p=0,4761	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2306								
≤65 kg	8/82 (9,8%)	NA [NA; NA]	9/113 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,46; 3,39] p=0,6624	1,23 [0,49; 3,04] p=0,6618	1,80% [-6,30%; 9,90%] p=0,6660	1,16 [0,45; 3,02] p=0,7556
>65 bis 85 kg	23/174 (13,2%)	NA [NA; NA]	20/145 (13,8%)	NA [13,01; NA]	0,95 [0,50; 1,81] p=0,8812	0,96 [0,55; 1,67] p=0,8810	-0,60% [-8,10%; 7,00%] p=0,8812	0,98 [0,54; 1,78] p=0,9422
>85 kg	11/95 (11,6%)	NA [NA; NA]	20/89 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0491	0,52 [0,26; 1,01] p=0,0547	-10,90% [-21,70%; - 0,10%] p=0,0480	0,47 [0,23; 0,98] p=0,0451
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8376								
<60 ml/min	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,27; 4,62] p=0,8913	1,09 [0,33; 3,65] p=0,8904	1,30% [-17,30%; 19,90%] p=0,8900	1,01 [0,27; 3,78] p=0,9840
60 bis <90 ml/min	17/146 (11,6%)	NA [NA; NA]	17/139 (12,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,46; 1,94] p=0,8789	0,95 [0,51; 1,79] p=0,8787	-0,60% [-8,10%; 6,90%] p=0,8787	0,92 [0,47; 1,80] p=0,8096
≥90 ml/min	20/174 (11,5%)	NA [NA; NA]	28/181 (15,5%)	NA [13,01; NA]	0,71 [0,38; 1,31] p=0,2742	0,74 [0,43; 1,27] p=0,2763	-4,00% [-11,10%; 3,10%] p=0,2715	0,73 [0,41; 1,30] p=0,2875
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6632								
normal	36/309 (11,7%)	NA [NA; NA]	40/300 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,53; 1,39] p=0,5302	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5302	-1,70% [-6,90%;	0,86 [0,55; 1,36] p=0,5254

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
							3,60%] p=0,5301	
beeinträchtigt	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,23; 2,18] p=0,5429	0,75 [0,29; 1,92] p=0,5436	-4,90% [-20,30%; 10,60%] p=0,5371	0,70 [0,25; 1,96] p=0,4950
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7391								
Europa	35/317 (11,0%)	NA [NA; NA]	38/309 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,54; 1,44] p=0,6246	0,90 [0,58; 1,38] p=0,6245	-1,30% [-6,30%; 3,80%] p=0,6244	0,88 [0,55; 1,39] p=0,5700
Australien	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	11/38 (28,9%)	13,01 [13,01; NA]	0,64 [0,21; 1,89] p=0,4168	0,71 [0,31; 1,63] p=0,4193	-8,40% [-28,20%; 11,50%] p=0,4083	0,78 [0,30; 2,05] p=0,6169
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	9/351 (2,6%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,25; 1,34] p=0,1983	0,59 [0,26; 1,33] p=0,2027	-1,80% [-4,50%; 0,90%] p=0,1971	0,58 [0,25; 1,32] p=0,1950
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4261								
männlich	4/209 (1,9%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,13; 1,38] p=0,1416	0,43 [0,13; 1,37] p=0,1540	-2,50% [-5,90%; 0,90%] p=0,1426	0,42 [0,13; 1,36] p=0,1468
weiblich	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	6/145 (4,1%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,25; 2,83] p=0,7859	0,85 [0,27; 2,73] p=0,7858	-0,60% [-5,10%; 3,80%] p=0,7853	0,82 [0,25; 2,69] p=0,7451
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4042								

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 Jahre	5/258 (1,9%)	NA [NA; NA]	11/260 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,15; 1,31] p=0,1319	0,46 [0,16; 1,30] p=0,1423	-2,30% [-5,30%; 0,70%] p=0,1302	0,44 [0,15; 1,28] p=0,1315
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,23; 3,85] p=0,9233	0,94 [0,24; 3,63] p=0,9231	-0,30% [-6,30%; 5,70%] p=0,9232	0,94 [0,24; 3,78] p=0,9364
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8985								
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,70% [-11,90%; 0,60%] p=0,0745	NA [NA; NA] p=0,9956
50 bis <65 Jahre	5/205 (2,4%)	NA [NA; NA]	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,93] p=0,4084	0,63 [0,21; 1,90] p=0,4124	-1,40% [-4,80%; 1,90%] p=0,4069	0,61 [0,20; 1,85] p=0,3803
≥65 Jahre	4/93 (4,3%)	NA [NA; NA]	4/87 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,23; 3,85] p=0,9233	0,94 [0,24; 3,63] p=0,9231	-0,30% [-6,30%; 5,70%] p=0,9232	0,94 [0,24; 3,78] p=0,9364
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9910								
weiß	9/326 (2,8%)	NA [NA; NA]	14/318 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,26; 1,45] p=0,2620	0,63 [0,28; 1,43] p=0,2664	-1,60% [-4,50%; 1,20%] p=0,2625	0,61 [0,26; 1,40] p=0,2433
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2789								

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 I	3/183 (1,6%)	NA [NA; NA]	10/176 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,07; 1,02] p=0,0407	0,29 [0,08; 1,03] p=0,0557	-4,00% [-7,90%; -0,20%] p=0,0413	0,28 [0,08; 1,02] p=0,0538
Stadium II	3/114 (2,6%)	NA [NA; NA]	2/121 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,26; 9,80] p=0,6041	1,59 [0,27; 9,36] p=0,6067	1,00% [-2,70%; 4,70%] p=0,6055	1,57 [0,26; 9,37] p=0,6232
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,17; 4,69] p=0,9028	0,91 [0,19; 4,29] p=0,9024	-0,60% [-9,60%; 8,50%] p=0,9026	0,86 [0,17; 4,25] p=0,8496
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,1002								
IgG	3/202 (1,5%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,07; 0,95] p=0,0295	0,27 [0,07; 0,96] p=0,0433	-4,00% [-7,80%; -0,30%] p=0,0334	0,25 [0,07; 0,90] p=0,0344
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,22; 28,26] p=0,4415	2,47 [0,23; 26,76] p=0,4560	1,60% [-2,60%; 5,70%] p=0,4594	2,42 [0,22; 26,64] p=0,4716
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,4812								
Hochrisiko	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	1/75 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,17] p=0,5532	2,03 [0,19; 21,88] p=0,5605	1,40% [-3,10%; 5,90%] p=0,5522	2,08 [0,19; 22,89] p=0,5511
Standardrisiko	6/262 (2,3%)	NA [NA; NA]	14/262 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,16; 1,10] p=0,0684	0,43 [0,17; 1,10] p=0,0776	-3,10% [-6,30%; 0,20%] p=0,0673	0,41 [0,16; 1,07] p=0,0696
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%;	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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
							19,30%] p=0,3006	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7288								
ECOG-PS 0	4/218 (1,8%)	NA [NA; NA]	8/224 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,15; 1,70] p=0,2619	0,51 [0,16; 1,68] p=0,2709	-1,70% [-4,70%; 1,30%] p=0,2587	0,48 [0,15; 1,61] p=0,2377
ECOG-PS ≥1	5/133 (3,8%)	NA [NA; NA]	7/123 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,20; 2,10] p=0,4659	0,66 [0,21; 2,03] p=0,4685	-1,90% [-7,10%; 3,30%] p=0,4680	0,65 [0,21; 2,05] p=0,4640
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2833								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,34; 12,91] p=0,4113	2,07 [0,35; 12,09] p=0,4204	1,90% [-2,80%; 6,60%] p=0,4344	2,06 [0,34; 12,35] p=0,4288
>65 bis 85 kg	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,06; 1,70] p=0,1635	0,33 [0,07; 1,69] p=0,1851	-2,30% [-5,70%; 1,10%] p=0,1807	0,33 [0,06; 1,69] p=0,1831
>85 kg	4/95 (4,2%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,13; 1,53] p=0,1908	0,47 [0,15; 1,50] p=0,2019	-4,80% [-12,00%; 2,40%] p=0,1924	0,44 [0,13; 1,46] p=0,1795
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,2776								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,04; 4,87] p=0,4771	0,43 [0,04; 4,54] p=0,4871	-4,20% [-15,90%; 7,50%] p=0,4826	0,41 [0,04; 4,57] p=0,4712
60 bis <90 ml/min	4/146 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/139 (1,4%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,35; 10,71] p=0,4453	1,90 [0,35; 10,23] p=0,4528	1,30% [-2,00%;	1,86 [0,34; 10,15] p=0,4740

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=0,4406	
≥90 ml/min	4/174 (2,3%)	NA [NA; NA]	11/181 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,11; 1,17] p=0,0773	0,38 [0,12; 1,17] p=0,0904	-3,80% [-7,90%; 0,40%] p=0,0731	0,36 [0,12; 1,15] p=0,0840
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,6197								
normal	7/309 (2,3%)	NA [NA; NA]	10/300 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,25; 1,79] p=0,4242	0,68 [0,26; 1,76] p=0,4269	-1,10% [-3,70%; 1,60%] p=0,4248	0,66 [0,25; 1,75] p=0,4062
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,08; 2,29] p=0,3066	0,45 [0,09; 2,19] p=0,3206	-5,90% [-16,80%; 5,00%] p=0,2914	0,42 [0,08; 2,15] p=0,2956
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,1897								
Europa	8/317 (2,5%)	NA [NA; NA]	9/309 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,33; 2,27] p=0,7649	0,87 [0,34; 2,22] p=0,7649	-0,40% [-2,90%; 2,20%] p=0,7649	0,84 [0,32; 2,17] p=0,7132
Australien	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,42] p=0,0681	0,19 [0,02; 1,47] p=0,1108	-12,80% [-25,80%; 0,10%] p=0,0511	0,18 [0,02; 1,46] p=0,1079
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen								
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/351 (3,1%)	NA [NA; NA]	17/347 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,29; 1,36] p=0,2312	0,64 [0,30; 1,34] p=0,2343	-1,80% [-4,70%; 1,10%] p=0,2298	0,63 [0,29; 1,34] p=0,2311
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9682								

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	6/209 (2,9%)	NA [NA; NA]	9/202 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,22; 1,81] p=0,3923	0,64 [0,23; 1,78] p=0,3959	-1,60% [-5,20%; 2,10%] p=0,3930	0,63 [0,23; 1,77] p=0,3838
weiblich	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	8/145 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,20; 1,96] p=0,4170	0,64 [0,21; 1,90] p=0,4207	-2,00% [-6,80%; 2,80%] p=0,4146	0,60 [0,20; 1,84] p=0,3737
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4606								
<65 Jahre	9/258 (3,5%)	NA [NA; NA]	12/260 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,31; 1,80] p=0,5159	0,76 [0,32; 1,76] p=0,5171	-1,10% [-4,50%; 2,30%] p=0,5151	0,73 [0,31; 1,74] p=0,4809
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,07; 1,91] p=0,2136	0,37 [0,07; 1,88] p=0,2325	-3,60% [-9,30%; 2,10%] p=0,2170	0,37 [0,07; 1,91] p=0,2354
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4427								
<50 Jahre	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,40% [-17,30%; -1,60%] p=0,0188	NA [NA; NA] p=0,9943
50 bis <65 Jahre	9/205 (4,4%)	NA [NA; NA]	7/207 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,48; 3,59] p=0,5967	1,30 [0,49; 3,42] p=0,5974	1,00% [-2,70%; 4,70%] p=0,5963	1,26 [0,47; 3,40] p=0,6407
≥65 Jahre	2/93 (2,2%)	NA [NA; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,07; 1,91] p=0,2136	0,37 [0,07; 1,88] p=0,2325	-3,60% [-9,30%; 2,10%] p=0,2170	0,37 [0,07; 1,91] p=0,2354
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9903								

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
weiß	11/326 (3,4%)	NA [NA; NA]	16/318 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,30; 1,44] p=0,2945	0,67 [0,32; 1,42] p=0,2977	-1,70% [-4,80%; 1,40%] p=0,2948	0,65 [0,30; 1,40] p=0,2689
andere	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088	NA [NA; NA] p=0,9975
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,4749								
Stadium I	4/183 (2,2%)	NA [NA; NA]	10/176 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,11; 1,21] p=0,0876	0,39 [0,12; 1,20] p=0,1008	-3,50% [-7,50%; 0,50%] p=0,0885	0,37 [0,12; 1,19] p=0,0961
Stadium II	2/114 (1,8%)	NA [NA; NA]	3/121 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,12; 4,28] p=0,7009	0,71 [0,12; 4,16] p=0,7018	-0,70% [-4,40%; 2,90%] p=0,6988	0,68 [0,11; 4,05] p=0,6683
Stadium III	5/54 (9,3%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,29; 4,54] p=0,8448	1,13 [0,32; 3,98] p=0,8442	1,10% [-9,80%; 12,00%] p=0,8436	1,10 [0,29; 4,10] p=0,8872
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7882								
IgG	5/202 (2,5%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,15; 1,29] p=0,1250	0,45 [0,16; 1,29] p=0,1356	-3,00% [-7,00%; 0,90%] p=0,1310	0,42 [0,14; 1,22] p=0,1110
Nicht-IgG	1/76 (1,3%)	NA [NA; NA]	2/94 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,06; 6,90] p=0,6902	0,62 [0,06; 6,69] p=0,6924	-0,80% [-4,70%; 3,10%] p=0,6819	0,58 [0,05; 6,46] p=0,6619
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,8201								

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	2/74 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,14; 7,39] p=0,9892	1,01 [0,15; 7,01] p=0,9891	0,00% [-5,20%; 5,20%] p=0,9891	1,03 [0,15; 7,34] p=0,9740
Standardrisiko	8/262 (3,1%)	NA [NA; NA]	15/262 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,22; 1,25] p=0,1359	0,53 [0,23; 1,24] p=0,1428	-2,70% [-6,20%; 0,80%] p=0,1347	0,51 [0,22; 1,21] p=0,1278
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,70% [-6,00%; 19,30%] p=0,3006	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7602								
ECOG-PS 0	5/218 (2,3%)	NA [NA; NA]	7/224 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,23; 2,33] p=0,5912	0,73 [0,24; 2,28] p=0,5924	-0,80% [-3,90%; 2,20%] p=0,5899	0,69 [0,22; 2,18] p=0,5313
ECOG-PS ≥1	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	10/123 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,52] p=0,2330	0,56 [0,21; 1,48] p=0,2398	-3,60% [-9,60%; 2,40%] p=0,2356	0,55 [0,20; 1,50] p=0,2417
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,2920								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	3/113 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,27; 7,08] p=0,6894	1,38 [0,28; 6,66] p=0,6898	1,00% [-4,00%; 6,00%] p=0,6957	1,34 [0,27; 6,65] p=0,7215
>65 bis 85 kg	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,05; 1,12] p=0,0486	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0706	-3,70% [-7,50%; 0,20%] p=0,0599	0,23 [0,05; 1,13] p=0,0698
>85 kg	6/95 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,26; 2,45] p=0,6827	0,80 [0,28; 2,30] p=0,6825	-1,50% [-9,00%; 6,00%] p=0,6825	0,77 [0,26; 2,28] p=0,6325

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
							5,90%] p=0,6827	
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,3652								
<60 ml/min	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,02; 1,83] p=0,1200	0,22 [0,03; 1,83] p=0,1606	-11,60% [-26,40%; 3,20%] p=0,1242	0,19 [0,02; 1,68] p=0,1348
60 bis <90 ml/min	4/146 (2,7%)	NA [NA; NA]	3/139 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,28; 5,81] p=0,7517	1,27 [0,29; 5,57] p=0,7519	0,60% [-3,00%; 4,20%] p=0,7505	1,21 [0,27; 5,41] p=0,8026
≥90 ml/min	6/174 (3,4%)	NA [NA; NA]	10/181 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,22; 1,72] p=0,3465	0,62 [0,23; 1,68] p=0,3509	-2,10% [-6,40%; 2,20%] p=0,3431	0,61 [0,22; 1,67] p=0,3344
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,8017								
normal	9/309 (2,9%)	NA [NA; NA]	13/300 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,28; 1,57] p=0,3480	0,67 [0,29; 1,55] p=0,3510	-1,40% [-4,40%; 1,50%] p=0,3485	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3285
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,09; 3,10] p=0,4838	0,56 [0,11; 2,90] p=0,4892	-3,70% [-14,00%; 6,50%] p=0,4736	0,53 [0,10; 2,88] p=0,4596
Schwerwiegende UE - UE von besonderem Interesse - PT-Aggregation Virusinfektionen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4245								
Europa	9/317 (2,8%)	NA [NA; NA]	11/309 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,32; 1,94] p=0,6085	0,80 [0,34; 1,90] p=0,6090	-0,70% [-3,50%; 2,00%] p=0,6086	0,77 [0,32; 1,85] p=0,5557
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,06; 1,78] p=0,1848	0,37 [0,08; 1,72] p=0,2065	-9,90% [-23,90%; 2,00%] p=0,2002	0,35 [0,07; 1,74] p=0,2002

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
							4,10%] p=0,1665	

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

UE von besonderem Interesse – HLT Periphere Neuropathie NECTabelle-63 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	184/351 (52,4%)	8,05 [5,42; NA]	189/347 (54,5%)	6,87 [4,01; 9,96]	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5844	0,96 [0,84; 1,10] p=0,5830	-2,10% [-9,40%; 5,30%] p=0,5829	0,95 [0,77; 1,16] p=0,6149
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6551								
männlich	114/209 (54,5%)	6,31 [4,04; 10,94]	111/202 (55,0%)	5,98 [3,48; 10,32]	0,98 [0,67; 1,45] p=0,9343	0,99 [0,83; 1,18] p=0,9343	-0,40% [-10,00%; 9,20%] p=0,9343	0,97 [0,75; 1,27] p=0,8466
weiblich	70/142 (49,3%)	9,69 [4,63; NA]	78/145 (53,8%)	7,49 [3,52; NA]	0,83 [0,53; 1,33] p=0,4467	0,92 [0,73; 1,15] p=0,4467	-4,50% [-16,10%; 7,10%] p=0,4455	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4919
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7146								
<65 Jahre	130/258 (50,4%)	8,54 [5,32; NA]	140/260 (53,8%)	6,87 [4,01; 10,88]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4312	0,94 [0,79; 1,10] p=0,4312	-3,50% [-12,10%; 5,10%] p=0,4305	0,92 [0,72; 1,16] p=0,4659
≥65 Jahre	54/93 (58,1%)	6,11 [3,25; 10,58]	49/87 (56,3%)	4,83 [2,79; 9,96]	1,07 [0,59; 1,94] p=0,8138	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8135	1,70% [-12,70%; 16,20%] p=0,8133	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9587
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9166								

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
<50 Jahre	22/53 (41,5%)	NA [3,55; NA]	26/53 (49,1%)	10,88 [3,71; NA]	0,74 [0,34; 1,59] p=0,4373	0,85 [0,56; 1,29] p=0,4369	-7,50% [-26,40%; 11,40%] p=0,4338	0,87 [0,49; 1,54] p=0,6425
50 bis <65 Jahre	108/205 (52,7%)	8,05 [4,11; NA]	114/207 (55,1%)	5,98 [3,35; 10,74]	0,91 [0,62; 1,34] p=0,6270	0,96 [0,80; 1,14] p=0,6268	-2,40% [-12,00%; 7,20%] p=0,6265	0,92 [0,71; 1,20] p=0,5418
≥65 Jahre	54/93 (58,1%)	6,11 [3,25; 10,58]	49/87 (56,3%)	4,83 [2,79; 9,96]	1,07 [0,59; 1,94] p=0,8138	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8135	1,70% [-12,70%; 16,20%] p=0,8133	0,99 [0,67; 1,46] p=0,9587
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6600								
weiß	167/326 (51,2%)	8,28 [5,52; NA]	170/318 (53,5%)	7,03 [4,17; 10,74]	0,91 [0,67; 1,25] p=0,5710	0,96 [0,83; 1,11] p=0,5707	-2,20% [-9,90%; 5,50%] p=0,5706	0,93 [0,75; 1,16] p=0,5279
andere	17/25 (68,0%)	3,78 [1,84; 7,39]	19/29 (65,5%)	4,14 [1,54; 7,49]	1,12 [0,36; 3,49] p=0,8484	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8466	2,50% [-22,70%; 27,70%] p=0,8467	1,10 [0,57; 2,12] p=0,7790
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,9650								
Stadium I	103/183 (56,3%)	5,85 [3,68; 9,69]	103/176 (58,5%)	4,83 [3,02; 8,77]	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6685	0,96 [0,81; 1,15] p=0,6680	-2,20% [-12,50%; 8,00%] p=0,6680	0,95 [0,72; 1,24] p=0,6904
Stadium II	55/114 (48,2%)	NA [4,17; NA]	62/121 (51,2%)	9,13 [3,52; 13,44]	0,89 [0,53; 1,48] p=0,6471	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6469	-3,00% [-15,80%; 9,80%] p=0,6462	0,95 [0,66; 1,37] p=0,7816
Stadium III	26/54 (48,1%)	10,58 [4,11; NA]	24/49 (49,0%)	9,13 [3,02; NA]	0,97 [0,45; 2,10] p=0,9331	0,98 [0,66; 1,46] p=0,9328	-0,80% [-20,20%;] p=0,9328	0,86 [0,49; 1,50] p=0,5930

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
							18,50% p=0,9328	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7893								
IgG	109/202 (54,0%)	7,36 [3,52; NA]	104/181 (57,5%)	4,93 [3,06; 8,77]	0,87 [0,58; 1,30] p=0,4921	0,94 [0,79; 1,12] p=0,4909	-3,50% [-13,50%; 6,50%] p=0,4910	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5232
Nicht-IgG	35/76 (46,1%)	NA [4,63; NA]	44/94 (46,8%)	13,44 [3,58; NA]	0,97 [0,53; 1,78] p=0,9220	0,98 [0,71; 1,36] p=0,9218	-0,80% [-15,80%; 14,30%] p=0,9217	0,99 [0,63; 1,54] p=0,9595
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5850								
Hochrisiko	44/74 (59,5%)	3,61 [2,37; NA]	43/75 (57,3%)	7,49 [2,99; 13,44]	1,09 [0,57; 2,09] p=0,7930	1,04 [0,79; 1,36] p=0,7924	2,10% [-13,70%; 18,00%] p=0,7923	1,17 [0,77; 1,79] p=0,4599
Standardrisiko	133/262 (50,8%)	8,51 [5,52; NA]	141/262 (53,8%)	6,87 [3,71; 10,32]	0,89 [0,63; 1,25] p=0,4845	0,94 [0,80; 1,11] p=0,4844	-3,10% [-11,60%; 5,50%] p=0,4839	0,89 [0,70; 1,13] p=0,3500
Unbestimmt	7/15 (46,7%)	NA [2,33; NA]	5/10 (50,0%)	4,67 [1,08; NA]	0,88 [0,18; 4,34] p=0,8728	0,93 [0,41; 2,13] p=0,8694	-3,30% [-43,30%; 36,60%] p=0,8702	0,84 [0,27; 2,66] p=0,7658
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6848								
ECOG-PS 0	115/218 (52,8%)	8,05 [4,11; NA]	125/224 (55,8%)	5,13 [3,15; 9,96]	0,88 [0,61; 1,29] p=0,5202	0,94 [0,80; 1,12] p=0,5201	-3,10% [-12,30%; 6,20%] p=0,5195	0,91 [0,71; 1,18] p=0,4756
ECOG-PS ≥1	69/133 (51,9%)	7,62 [4,21; NA]	64/123 (52,0%)	8,77 [4,14; NA]	0,99 [0,61; 1,62] p=0,9805	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9805	-0,20% [-12,40%;]	1,00 [0,71; 1,41] p=0,9766

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
							12,10% p=0,9805	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,3761								
≤65 kg	32/82 (39,0%)	NA [9,69; NA]	53/113 (46,9%)	13,44 [4,01; NA]	0,72 [0,41; 1,29] p=0,2747	0,83 [0,60; 1,16] p=0,2808	-7,90% [-21,90%; 6,10%] p=0,2702	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2172
>65 bis 85 kg	88/174 (50,6%)	8,87 [5,16; NA]	78/145 (53,8%)	8,67 [3,35; 10,88]	0,88 [0,56; 1,37] p=0,5673	0,94 [0,76; 1,16] p=0,5658	-3,20% [-14,20%; 7,80%] p=0,5664	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5700
>85 kg	64/95 (67,4%)	3,38 [2,33; 4,21]	58/89 (65,2%)	4,17 [2,79; 6,11]	1,10 [0,60; 2,03] p=0,7530	1,03 [0,84; 1,27] p=0,7527	2,20% [-11,50%; 15,90%] p=0,7524	1,10 [0,77; 1,57] p=0,5961
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8903								
<60 ml/min	17/31 (54,8%)	7,62 [3,02; NA]	13/27 (48,1%)	7,36 [2,14; NA]	1,31 [0,47; 3,68] p=0,6141	1,14 [0,69; 1,89] p=0,6137	6,70% [-19,00%; 32,40%] p=0,6103	1,02 [0,50; 2,11] p=0,9513
60 bis <90 ml/min	75/146 (51,4%)	8,05 [4,43; NA]	75/139 (54,0%)	6,47 [2,83; NA]	0,90 [0,57; 1,44] p=0,6625	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6619	-2,60% [-14,20%; 9,00%] p=0,6618	0,90 [0,65; 1,24] p=0,5058
≥90 ml/min	92/174 (52,9%)	7,39 [3,94; NA]	101/181 (55,8%)	6,87 [3,58; 10,32]	0,89 [0,58; 1,35] p=0,5804	0,95 [0,78; 1,15] p=0,5803	-2,90% [-13,30%; 7,40%] p=0,5797	0,97 [0,73; 1,28] p=0,8188
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,1564								
normal	158/309 (51,1%)	8,28 [5,42; NA]	166/300 (55,3%)	6,11 [3,68; 9,13]	0,84 [0,61; 1,16] p=0,2994	0,92 [0,80; 1,07] p=0,2992	-4,20% [-12,10%;	0,89 [0,71; 1,11] p=0,2926

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
							3,70% p=0,2985	
beeinträchtigt	26/42 (61,9%)	5,52 [2,17; 9,69]	23/47 (48,9%)	10,32 [3,02; NA]	1,70 [0,73; 3,95] p=0,2221	1,26 [0,87; 1,84] p=0,2207	13,00% [-7,50%; 33,50%] p=0,2148	1,38 [0,79; 2,42] p=0,2625
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,9968								
Europa	163/317 (51,4%)	8,21 [6,11; NA]	162/309 (52,4%)	7,49 [4,43; NA]	0,96 [0,70; 1,31] p=0,8010	0,98 [0,84; 1,14] p=0,8008	-1,00% [-8,80%; 6,80%] p=0,8008	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6510
Australien	21/34 (61,8%)	2,79 [1,08; NA]	27/38 (71,1%)	3,06 [2,00; 7,36]	0,66 [0,25; 1,76] p=0,4072	0,87 [0,62; 1,21] p=0,4101	-9,30% [-31,10%; 12,50%] p=0,4034	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8921
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC								
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	111/351 (31,6%)	NA [12,98; NA]	92/347 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1407	1,19 [0,94; 1,50] p=0,1407	5,10% [-1,60%; 11,80%] p=0,1388	1,19 [0,90; 1,57] p=0,2125
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5123								
männlich	73/209 (34,9%)	12,98 [12,98; NA]	57/202 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,90; 2,07] p=0,1441	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1457	6,70% [-2,30%; 15,70%] p=0,1422	1,30 [0,92; 1,84] p=0,1370
weiblich	38/142 (26,8%)	NA [NA; NA]	35/145 (24,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,68; 1,95] p=0,6106	1,11 [0,75; 1,65] p=0,6102	2,60% [-7,50%; 12,70%] p=0,6100	1,08 [0,68; 1,70] p=0,7526
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7543								

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 Jahre	72/258 (27,9%)	NA [NA; NA]	63/260 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,82; 1,79] p=0,3411	1,15 [0,86; 1,54] p=0,3414	3,70% [-3,90%; 11,20%] p=0,3402	1,16 [0,83; 1,63] p=0,3877
≥65 Jahre	39/93 (41,9%)	12,98 [7,92; NA]	29/87 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,79; 2,65] p=0,2355	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2381	8,60% [-5,50%; 22,70%] p=0,2317	1,28 [0,79; 2,07] p=0,3152
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5829								
<50 Jahre	15/53 (28,3%)	NA [NA; NA]	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,68; 4,22] p=0,2549	1,50 [0,74; 3,03] p=0,2588	9,40% [-6,60%; 25,50%] p=0,2497	1,68 [0,76; 3,75] p=0,2020
50 bis <65 Jahre	57/205 (27,8%)	NA [NA; NA]	53/207 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,72; 1,73] p=0,6140	1,09 [0,79; 1,50] p=0,6138	2,20% [-6,30%; 10,70%] p=0,6135	1,06 [0,73; 1,55] p=0,7421
≥65 Jahre	39/93 (41,9%)	12,98 [7,92; NA]	29/87 (33,3%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,79; 2,65] p=0,2355	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2381	8,60% [-5,50%; 22,70%] p=0,2317	1,28 [0,79; 2,07] p=0,3152
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0586								
weiß	98/326 (30,1%)	NA [12,98; NA]	85/318 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3490	1,13 [0,88; 1,44] p=0,3494	3,30% [-3,60%; 10,30%] p=0,3481	1,12 [0,83; 1,49] p=0,4576
andere	13/25 (52,0%)	9,66 [2,33; NA]	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	3,40 [1,07; 10,83] p=0,0362	2,15 [1,02; 4,55] p=0,0441	27,90% [2,80%; 52,90%] p=0,0291	2,79 [1,11; 7,02] p=0,0291
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7430								

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 I	56/183 (30,6%)	NA [12,98; NA]	49/176 (27,8%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5660	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5659	2,80% [-6,60%; 12,20%] p=0,5651	1,09 [0,74; 1,59] p=0,6740
Stadium II	38/114 (33,3%)	NA [NA; NA]	31/121 (25,6%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,83; 2,55] p=0,1954	1,30 [0,87; 1,94] p=0,1966	7,70% [-3,90%; 19,30%] p=0,1938	1,38 [0,86; 2,21] p=0,1847
Stadium III	17/54 (31,5%)	NA [10,94; NA]	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,59; 3,38] p=0,4330	1,28 [0,69; 2,41] p=0,4344	7,00% [-10,30%; 24,30%] p=0,4276	1,27 [0,61; 2,67] p=0,5192
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,8020								
IgG	58/202 (28,7%)	NA [12,98; NA]	50/181 (27,6%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,68; 1,65] p=0,8134	1,04 [0,75; 1,43] p=0,8132	1,10% [-7,90%; 10,10%] p=0,8130	1,05 [0,72; 1,54] p=0,7923
Nicht-IgG	26/76 (34,2%)	NA [NA; NA]	28/94 (29,8%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,64; 2,34] p=0,5392	1,15 [0,74; 1,78] p=0,5373	4,40% [-9,70%; 18,50%] p=0,5391	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6367
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6237								
Hochrisiko	20/74 (27,0%)	NA [NA; NA]	21/75 (28,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,46; 1,96] p=0,8946	0,96 [0,57; 1,63] p=0,8942	-1,00% [-15,30%; 13,40%] p=0,8942	0,98 [0,53; 1,81] p=0,9470
Standardrisiko	87/262 (33,2%)	NA [12,98; NA]	68/262 (26,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,97; 2,07] p=0,0692	1,28 [0,98; 1,67] p=0,0706	7,30% [-0,50%; 15,00%] p=0,0681	1,30 [0,95; 1,78] p=0,1056

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
Unbestimmt	4/15 (26,7%)	NA [2,79; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,08; NA]	0,85 [0,14; 4,99] p=0,8586	0,89 [0,25; 3,15] p=0,8552	-3,30% [-39,50%; 32,80%] p=0,8566	0,81 [0,18; 3,62] p=0,7817
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,6958								
ECOG-PS 0	70/218 (32,1%)	NA [12,98; NA]	61/224 (27,2%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,84; 1,90] p=0,2621	1,18 [0,88; 1,57] p=0,2625	4,90% [-3,60%; 13,40%] p=0,2612	1,16 [0,82; 1,63] p=0,4085
ECOG-PS ≥1	41/133 (30,8%)	NA [NA; NA]	31/123 (25,2%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,76; 2,29] p=0,3183	1,22 [0,82; 1,82] p=0,3198	5,60% [-5,40%; 16,60%] p=0,3152	1,29 [0,81; 2,06] p=0,2779
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,4905								
≤65 kg	18/82 (22,0%)	NA [NA; NA]	26/113 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8619	0,95 [0,56; 1,62] p=0,8617	-1,10% [-12,90%; 10,80%] p=0,8612	0,88 [0,48; 1,61] p=0,6889
>65 bis 85 kg	51/174 (29,3%)	NA [12,98; NA]	32/145 (22,1%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,88; 2,44] p=0,1428	1,33 [0,91; 1,95] p=0,1466	7,20% [-2,30%; 16,80%] p=0,1375	1,36 [0,87; 2,12] p=0,1723
>85 kg	42/95 (44,2%)	NA [6,96; NA]	34/89 (38,2%)	NA [8,44; NA]	1,28 [0,71; 2,31] p=0,4094	1,16 [0,82; 1,64] p=0,4102	6,00% [-8,20%; 20,20%] p=0,4069	1,25 [0,80; 1,97] p=0,3316
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6940								
<60 ml/min	13/31 (41,9%)	10,94 [7,59; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,68; 6,31] p=0,2046	1,62 [0,76; 3,46] p=0,2151	16,00% [-8,00%; 40,00%] p=0,1907	1,53 [0,61; 3,84] p=0,3628

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
60 bis <90 ml/min	46/146 (31,5%)	NA [NA; NA]	34/139 (24,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,84; 2,39] p=0,1865	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1888	7,00% [-3,30%; 17,40%] p=0,1835	1,32 [0,84; 2,05] p=0,2248
≥90 ml/min	52/174 (29,9%)	NA [12,98; NA]	51/181 (28,2%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,69; 1,72] p=0,7233	1,06 [0,77; 1,47] p=0,7230	1,70% [-7,70%; 11,20%] p=0,7230	1,07 [0,73; 1,58] p=0,7163
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,0882								
normal	91/309 (29,4%)	NA [12,98; NA]	80/300 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,81; 1,64] p=0,4452	1,10 [0,86; 1,43] p=0,4453	2,80% [-4,30%; 9,90%] p=0,4444	1,10 [0,81; 1,48] p=0,5406
beeinträchtigt	20/42 (47,6%)	NA [4,11; NA]	12/47 (25,5%)	NA [10,32; NA]	2,65 [1,09; 6,47] p=0,0311	1,86 [1,04; 3,34] p=0,0359	22,10% [2,50%; 41,70%] p=0,0271	2,14 [1,04; 4,37] p=0,0378
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥2) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3526								
Europa	99/317 (31,2%)	NA [12,98; NA]	77/309 (24,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,96; 1,94] p=0,0793	1,25 [0,97; 1,61] p=0,0806	6,30% [-0,70%; 13,30%] p=0,0781	1,28 [0,95; 1,72] p=0,1078
Australien	12/34 (35,3%)	NA [6,96; NA]	15/38 (39,5%)	NA [4,93; NA]	0,84 [0,32; 2,18] p=0,7165	0,89 [0,49; 1,63] p=0,7155	-4,20% [-26,50%; 18,20%] p=0,7140	0,88 [0,41; 1,87] p=0,7337
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	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	15/347 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,55; 2,28] p=0,7569	1,11 [0,56; 2,20] p=0,7571	0,50% [-2,60%;]	1,08 [0,54; 2,17] p=0,8198

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
							3,60% p=0,7565	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5457								
männlich	12/209 (5,7%)	NA [12,98; NA]	12/202 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,42; 2,20] p=0,9316	0,97 [0,45; 2,10] p=0,9315	-0,20% [-4,70%; 4,30%] p=0,9315	0,99 [0,45; 2,22] p=0,9894
weiblich	5/142 (3,5%)	NA [NA; NA]	3/145 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,41; 7,37] p=0,4557	1,70 [0,41; 6,99] p=0,4606	1,50% [-2,40%; 5,30%] p=0,4557	1,67 [0,40; 6,99] p=0,4819
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9619								
<65 Jahre	11/258 (4,3%)	NA [NA; NA]	10/260 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,46; 2,67] p=0,8099	1,11 [0,48; 2,56] p=0,8098	0,40% [-3,00%; 3,80%] p=0,8097	1,10 [0,47; 2,58] p=0,8310
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [12,98; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,33; 3,85] p=0,8441	1,12 [0,35; 3,55] p=0,8438	0,70% [-6,30%; 7,70%] p=0,8434	1,17 [0,36; 3,86] p=0,7937
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9813								
<50 Jahre	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3127	NA [NA; NA] NA
50 bis <65 Jahre	10/205 (4,9%)	NA [NA; NA]	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,41; 2,48] p=0,9823	1,01 [0,43; 2,37] p=0,9822	0,00% [-4,10%; 4,20%] p=0,9822	0,99 [0,41; 2,39] p=0,9881
≥65 Jahre	6/93 (6,5%)	NA [12,98; NA]	5/87 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,33; 3,85] p=0,8441	1,12 [0,35; 3,55] p=0,8438	0,70% [-6,30%; 7,70%] p=0,8434	1,17 [0,36; 3,86] p=0,7937

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
							7,70%] p=0,8434	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9885								
weiß	16/326 (4,9%)	NA [NA; NA]	15/318 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,51; 2,15] p=0,9099	1,04 [0,52; 2,07] p=0,9099	0,20% [-3,10%; 3,50%] p=0,9098	1,03 [0,51; 2,08] p=0,9371
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [-3,70%; 11,70%] p=0,3074	NA [NA; NA] NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,7367								
Stadium I	7/183 (3,8%)	NA [12,98; NA]	6/176 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,37; 3,42] p=0,8332	1,12 [0,39; 3,27] p=0,8330	0,40% [-3,40%; 4,30%] p=0,8327	1,18 [0,40; 3,52] p=0,7667
Stadium II	7/114 (6,1%)	NA [NA; NA]	5/121 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,47; 4,93] p=0,4855	1,49 [0,48; 4,55] p=0,4878	2,00% [-3,60%; 7,70%] p=0,4866	1,44 [0,46; 4,55] p=0,5302
Stadium III	3/54 (5,6%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,14; 3,12] p=0,6013	0,68 [0,16; 2,89] p=0,6020	-2,60% [-12,40%; 7,20%] p=0,6021	0,66 [0,15; 2,96] p=0,5884
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,7493								
IgG	10/202 (5,0%)	NA [NA; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,43; 2,92] p=0,8067	1,12 [0,45; 2,78] p=0,8066	0,50% [-3,70%; 4,80%] p=0,8059	1,11 [0,44; 2,81] p=0,8288
Nicht-IgG	2/76 (2,6%)	NA [NA; NA]	3/94 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,13; 5,04] p=0,8304	0,82 [0,14; 4,81] p=0,8302	-0,60% [-5,60%; 4,40%] p=0,7945	0,79 [0,13; 4,72] p=0,7945

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
							4,50% p=0,8282	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6481								
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/75 (2,7%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,37; 11,75] p=0,3968	2,03 [0,38; 10,73] p=0,4060	2,70% [-3,60%; 9,10%] p=0,3951	2,04 [0,37; 11,16] p=0,4092
Standardrisiko	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	12/262 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,44; 2,27] p=1,0000	1,00 [0,46; 2,19] p=1,0000	0,00% [-3,60%; 3,60%] p=1,0000	0,98 [0,44; 2,18] p=0,9581
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [4,86; NA]	0,64 [0,04; 11,63] p=0,7681	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7646	-3,30% [-25,80%; 19,10%] p=0,7713	0,48 [0,03; 7,68] p=0,6024
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,1495								
ECOG-PS 0	7/218 (3,2%)	NA [NA; NA]	10/224 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,27; 1,90] p=0,4938	0,72 [0,28; 1,86] p=0,4956	-1,30% [-4,80%; 2,30%] p=0,4922	0,68 [0,26; 1,78] p=0,4259
ECOG-PS ≥1	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/123 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,64; 5,78] p=0,2407	1,85 [0,65; 5,26] p=0,2488	3,50% [-2,20%; 9,10%] p=0,2334	1,90 [0,65; 5,57] p=0,2407
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,6227								
≤65 kg	2/82 (2,4%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,12; 3,81] p=0,6612	0,69 [0,13; 3,67] p=0,6626	-1,10% [-5,90%; 3,70%] p=0,6511	0,65 [0,12; 3,56] p=0,6215

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 bis 85 kg	8/174 (4,6%)	NA [12,98; NA]	4/145 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,50; 5,76] p=0,3908	1,67 [0,51; 5,42] p=0,3961	1,80% [-2,30%; 5,90%] p=0,3790	1,70 [0,51; 5,65] p=0,3863
>85 kg	7/95 (7,4%)	NA [NA; NA]	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,31; 2,77] p=0,8992	0,94 [0,34; 2,56] p=0,8989	-0,50% [-8,20%; 7,20%] p=0,8990	0,93 [0,33; 2,65] p=0,8887
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,6006								
<60 ml/min	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,09; 3,58] p=0,5318	0,58 [0,10; 3,22] p=0,5340	-4,70% [-19,30%; 10,00%] p=0,5337	0,47 [0,08; 2,84] p=0,4111
60 bis <90 ml/min	6/146 (4,1%)	NA [NA; NA]	4/139 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,40; 5,24] p=0,5728	1,43 [0,41; 4,95] p=0,5744	1,20% [-3,00%; 5,50%] p=0,5703	1,42 [0,40; 5,03] p=0,5867
≥90 ml/min	9/174 (5,2%)	NA [12,98; NA]	8/181 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,44; 3,13] p=0,7403	1,17 [0,46; 2,96] p=0,7402	0,80% [-3,70%; 5,20%] p=0,7403	1,20 [0,46; 3,10] p=0,7124
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,5005								
normal	11/309 (3,6%)	NA [NA; NA]	11/300 (3,7%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,41; 2,27] p=0,9438	0,97 [0,43; 2,21] p=0,9437	-0,10% [-3,10%; 2,90%] p=0,9437	0,97 [0,42; 2,24] p=0,9426
beeinträchtigt	6/42 (14,3%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,47; 6,84] p=0,3918	1,68 [0,51; 5,54] p=0,3955	5,80% [-7,50%; 19,00%] p=0,3931	1,66 [0,47; 5,90] p=0,4303
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,4912								

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
Europa	15/317 (4,7%)	NA [NA; NA]	14/309 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,50; 2,21] p=0,9048	1,04 [0,51; 2,13] p=0,9047	0,20% [-3,10%; 3,50%] p=0,9047	1,02 [0,49; 2,12] p=0,9542
Australien	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,31 [0,20; 26,71] p=0,4938	2,23 [0,21; 23,57] p=0,5033	3,30% [-6,20%; 12,70%] p=0,4981	2,32 [0,21; 25,63] p=0,4913
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	26/351 (7,4%)	NA [NA; NA]	23/347 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,63; 2,00] p=0,6988	1,11 [0,65; 1,91] p=0,6990	0,70% [-3,00%; 4,50%] p=0,6990	1,10 [0,63; 1,92] p=0,7457
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7698								
männlich	17/209 (8,1%)	NA [12,98; NA]	16/202 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,51; 2,10] p=0,9367	1,03 [0,53; 1,98] p=0,9366	0,20% [-5,00%; 5,50%] p=0,9366	1,06 [0,53; 2,10] p=0,8695
weiblich	9/142 (6,3%)	NA [NA; NA]	7/145 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,48; 3,69] p=0,5778	1,31 [0,50; 3,43] p=0,5785	1,50% [-3,80%; 6,80%] p=0,5774	1,25 [0,47; 3,36] p=0,6593
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6462								
<65 Jahre	15/258 (5,8%)	NA [NA; NA]	12/260 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,58; 2,78] p=0,5399	1,26 [0,60; 2,64] p=0,5405	1,20% [-2,60%; 5,00%] p=0,5395	1,24 [0,58; 2,64] p=0,5841

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 Jahre	11/93 (11,8%)	NA [12,98; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,38; 2,26] p=0,8678	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8674	-0,80% [-10,40%; 8,80%] p=0,8675	0,97 [0,42; 2,23] p=0,9383
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8873								
<50 Jahre	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,14; 7,37] p=1,0000	1,00 [0,15; 6,84] p=1,0000	0,00% [-7,30%; 7,30%] p=1,0000	0,99 [0,14; 7,06] p=0,9958
50 bis <65 Jahre	13/205 (6,3%)	NA [NA; NA]	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,57; 3,12] p=0,5048	1,31 [0,59; 2,93] p=0,5058	1,50% [-2,90%; 5,90%] p=0,5043	1,27 [0,56; 2,90] p=0,5693
≥65 Jahre	11/93 (11,8%)	NA [12,98; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,38; 2,26] p=0,8678	0,94 [0,43; 2,05] p=0,8674	-0,80% [-10,40%; 8,80%] p=0,8675	0,97 [0,42; 2,23] p=0,9383
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5748								
weiß	25/326 (7,7%)	NA [NA; NA]	21/318 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,64; 2,14] p=0,6001	1,16 [0,66; 2,03] p=0,6003	1,10% [-2,90%; 5,00%] p=0,5994	1,15 [0,65; 2,06] p=0,6326
andere	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,60] p=0,6462	0,58 [0,06; 6,02] p=0,6482	-2,90% [-14,90%; 9,10%] p=0,6362	0,56 [0,05; 6,21] p=0,6393
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,3593								

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 I	15/183 (8,2%)	NA [12,98; NA]	14/176 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,48; 2,21] p=0,9330	1,03 [0,51; 2,07] p=0,9329	0,20% [-5,40%; 5,90%] p=0,9329	1,06 [0,51; 2,20] p=0,8719
Stadium II	9/114 (7,9%)	NA [NA; NA]	5/121 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,65; 6,12] p=0,2243	1,91 [0,66; 5,53] p=0,2325	3,80% [-2,30%; 9,90%] p=0,2259	1,79 [0,60; 5,37] p=0,2985
Stadium III	2/54 (3,7%)	NA [NA; NA]	4/49 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,08; 2,47] p=0,3369	0,45 [0,09; 2,37] p=0,3486	-4,50% [-13,60%; 4,70%] p=0,3407	0,44 [0,08; 2,40] p=0,3420
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,9167								
IgG	15/202 (7,4%)	NA [12,98; NA]	16/181 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,40; 1,73] p=0,6129	0,84 [0,43; 1,65] p=0,6129	-1,40% [-6,90%; 4,10%] p=0,6139	0,82 [0,41; 1,67] p=0,5926
Nicht-IgG	3/76 (3,9%)	NA [NA; NA]	4/94 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,20; 4,26] p=0,9202	0,93 [0,21; 4,02] p=0,9200	-0,30% [-6,30%; 5,70%] p=0,9197	0,91 [0,20; 4,06] p=0,9001
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,5995								
Hochrisiko	3/74 (4,1%)	NA [NA; NA]	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,14; 2,57] p=0,4808	0,61 [0,15; 2,45] p=0,4846	-2,60% [-9,80%; 4,60%] p=0,4779	0,61 [0,15; 2,57] p=0,5049
Standardrisiko	22/262 (8,4%)	NA [12,98; NA]	17/262 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,69; 2,55] p=0,4057	1,29 [0,70; 2,38] p=0,4069	1,90% [-2,60%; 6,40%] p=0,4050	1,28 [0,68; 2,41] p=0,4463

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
Unbestimmt	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [6,21; NA]	0,64 [0,04; 11,63] p=0,7681	0,67 [0,05; 9,47] p=0,7646	-3,30% [-25,80%; 19,10%] p=0,7713	0,62 [0,04; 9,89] p=0,7331
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,5571								
ECOG-PS 0	17/218 (7,8%)	NA [NA; NA]	17/224 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,51; 2,07] p=0,9344	1,03 [0,54; 1,96] p=0,9343	0,20% [-4,80%; 5,20%] p=0,9343	0,99 [0,51; 1,94] p=0,9769
ECOG-PS ≥1	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,49; 4,10] p=0,5211	1,39 [0,51; 3,78] p=0,5226	1,90% [-3,80%; 7,60%] p=0,5175	1,41 [0,50; 3,95] p=0,5190
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,0815								
≤65 kg	3/82 (3,7%)	NA [NA; NA]	10/113 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,10; 1,47] p=0,1525	0,41 [0,12; 1,46] p=0,1689	-5,20% [-11,80%; 1,40%] p=0,1248	0,37 [0,10; 1,34] p=0,1304
>65 bis 85 kg	14/174 (8,0%)	NA [12,98; NA]	5/145 (3,4%)	NA [NA; NA]	2,45 [0,86; 6,97] p=0,0845	2,33 [0,86; 6,32] p=0,0958	4,60% [-0,40%; 9,60%] p=0,0724	2,45 [0,88; 6,82] p=0,0851
>85 kg	9/95 (9,5%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,39; 2,88] p=0,9099	1,05 [0,42; 2,61] p=0,9096	0,50% [-7,90%; 8,90%] p=0,9095	1,04 [0,40; 2,71] p=0,9289
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8527								

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
<60 ml/min	4/31 (12,9%)	NA [10,94; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,31; 11,01] p=0,4968	1,74 [0,35; 8,78] p=0,5011	5,50% [-9,90%; 20,90%] p=0,4840	1,53 [0,28; 8,38] p=0,6253
60 bis <90 ml/min	10/146 (6,8%)	NA [NA; NA]	10/139 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,38; 2,35] p=0,9094	0,95 [0,41; 2,22] p=0,9093	-0,30% [-6,30%; 5,60%] p=0,9093	0,91 [0,38; 2,20] p=0,8412
≥90 ml/min	12/174 (6,9%)	NA [12,98; NA]	11/181 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,49; 2,67] p=0,7543	1,14 [0,51; 2,50] p=0,7541	0,80% [-4,30%; 5,90%] p=0,7542	1,17 [0,52; 2,66] p=0,7049
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,9687								
normal	22/309 (7,1%)	NA [NA; NA]	19/300 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,60; 2,14] p=0,6988	1,12 [0,62; 2,03] p=0,6988	0,80% [-3,20%; 4,80%] p=0,6983	1,12 [0,61; 2,07] p=0,7158
beeinträchtigt	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,27; 4,84] p=0,8682	1,12 [0,30; 4,20] p=0,8676	1,00% [-10,90%; 12,90%] p=0,8679	1,10 [0,28; 4,40] p=0,8932
UE, die zum Therapieabbruch führen (≥1 Therapiekomponente) - UE von besonderem Interesse - HLT Periphere Neuropathie NEC, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5798								
Europa	21/317 (6,6%)	NA [NA; NA]	19/309 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,57; 2,06] p=0,8079	1,08 [0,59; 1,96] p=0,8078	0,50% [-3,40%; 4,30%] p=0,8077	1,05 [0,57; 1,96] p=0,8719
Australien	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,36; 5,97] p=0,5950	1,40 [0,41; 4,78] p=0,5944	4,20% [-11,20%; 19,60%] p=0,5946	1,50 [0,40; 5,58] p=0,5463

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

UE von besonderem Interesse – Neue maligne Erkrankungen

Tabelle-64 (Anhang 4-H): 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] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
1. Datenschnitt (01.08.2023)								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen								
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	25/347 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,90; 2,59] p=0,1196	1,47 [0,90; 2,38] p=0,1216	3,40% [-0,90%; 7,60%] p=0,1179	1,42 [0,85; 2,36] p=0,1762
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9642								
männlich	22/209 (10,5%)	NA [NA; NA]	15/202 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,74; 2,92] p=0,2728	1,42 [0,76; 2,65] p=0,2755	3,10% [-2,40%; 8,60%] p=0,2702	1,42 [0,74; 2,73] p=0,2962
weiblich	15/142 (10,6%)	NA [NA; NA]	10/145 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,69; 3,68] p=0,2716	1,53 [0,71; 3,29] p=0,2753	3,70% [-2,90%; 10,20%] p=0,2707	1,45 [0,65; 3,23] p=0,3610
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7851								
<65 Jahre	22/258 (8,5%)	NA [NA; NA]	14/260 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,82; 3,28] p=0,1601	1,58 [0,83; 3,03] p=0,1641	3,10% [-1,20%; 7,50%] p=0,1592	1,52 [0,78; 2,98] p=0,2181
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,57; 3,08] p=0,5074	1,28 [0,62; 2,62] p=0,5081	3,50% [-6,70%; 13,70%] p=0,5043	1,33 [0,61; 2,90] p=0,4732
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9656								

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
<50 Jahre	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/53 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,24; 9,55] p=0,6484	1,50 [0,26; 8,62] p=0,6494	1,90% [-6,20%; 10,00%] p=0,6465	1,48 [0,25; 8,83] p=0,6699
50 bis <65 Jahre	19/205 (9,3%)	NA [NA; NA]	12/207 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,78; 3,51] p=0,1822	1,60 [0,80; 3,21] p=0,1866	3,50% [-1,60%; 8,60%] p=0,1812	1,51 [0,73; 3,12] p=0,2600
≥65 Jahre	15/93 (16,1%)	NA [NA; NA]	11/87 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,57; 3,08] p=0,5074	1,28 [0,62; 2,62] p=0,5081	3,50% [-6,70%; 13,70%] p=0,5043	1,33 [0,61; 2,90] p=0,4732
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7249								
weiß	35/326 (10,7%)	NA [NA; NA]	23/318 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,89; 2,67] p=0,1208	1,48 [0,90; 2,45] p=0,1237	3,50% [-0,90%; 7,90%] p=0,1190	1,47 [0,87; 2,48] p=0,1537
andere	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,15; 9,00] p=0,8784	1,16 [0,18; 7,64] p=0,8774	1,10% [-13,00%; 15,20%] p=0,8779	1,01 [0,14; 7,17] p=0,9922
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: ISS-Stadium, Interaktion: p=0,2672								
Stadium I	22/183 (12,0%)	NA [NA; NA]	12/176 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,89; 3,90] p=0,0928	1,76 [0,90; 3,45] p=0,0982	5,20% [-0,80%; 11,20%] p=0,0895	1,77 [0,88; 3,57] p=0,1125
Stadium II	9/114 (7,9%)	NA [NA; NA]	11/121 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,34; 2,15] p=0,7431	0,87 [0,37; 2,02] p=0,7429	-1,20% [-8,30%; 5,90%] p=0,7421	0,81 [0,34; 1,95] p=0,6349
Stadium III	6/54 (11,1%)	NA [NA; NA]	2/49 (4,1%)	NA [NA; NA]	2,94 [0,56; 15,30] p=0,1853	2,72 [0,58; 12,86] p=0,2062	7,00% [-3,00%; 13,00%] p=0,2292	2,67 [0,54; 13,23] p=0,2292

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=0,1703	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Myelomtyp, Interaktion: p=0,0707								
IgG	27/202 (13,4%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	2,17 [1,07; 4,43] p=0,0297	2,02 [1,05; 3,86] p=0,0344	6,70% [0,80%; 12,70%] p=0,0260	1,91 [0,97; 3,77] p=0,0627
Nicht-IgG	4/76 (5,3%)	NA [NA; NA]	9/94 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,15; 1,77] p=0,2944	0,55 [0,18; 1,72] p=0,3029	-4,30% [-12,10%; 3,50%] p=0,2776	0,54 [0,17; 1,76] p=0,3086
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Zytogenetisches Risiko, Interaktion: p=0,6797								
Hochrisiko	4/74 (5,4%)	NA [NA; NA]	5/75 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,21; 3,10] p=0,7474	0,81 [0,23; 2,90] p=0,7471	-1,30% [-8,90%; 6,40%] p=0,7464	0,79 [0,21; 2,93] p=0,7211
Standardrisiko	30/262 (11,5%)	NA [NA; NA]	20/262 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,86; 2,83] p=0,1374	1,50 [0,88; 2,57] p=0,1406	3,80% [-1,20%; 8,80%] p=0,1362	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1774
Unbestimmt	3/15 (20,0%)	NA [35,88; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-0,20%; 40,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] NA
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,7529								
ECOG-PS 0	24/218 (11,0%)	NA [NA; NA]	18/224 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,74; 2,69] p=0,2871	1,37 [0,77; 2,45] p=0,2890	3,00% [-2,50%; 8,40%] p=0,2868	1,36 [0,74; 2,50] p=0,3252
ECOG-PS ≥1	13/133 (9,8%)	NA [NA; NA]	7/123 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,69; 4,66] p=0,2248	1,72 [0,71; 4,16] p=0,2312	4,10% [-2,40%;	1,60 [0,64; 4,02] p=0,3151

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
							10,60%] p=0,2181	
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Gewicht, Interaktion: p=0,7424								
≤65 kg	7/82 (8,5%)	NA [NA; NA]	8/113 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,43; 3,52] p=0,7070	1,21 [0,46; 3,19] p=0,7064	1,50% [-6,20%; 9,10%] p=0,7099	1,12 [0,41; 3,10] p=0,8209
>65 bis 85 kg	19/174 (10,9%)	NA [NA; NA]	12/145 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,64; 2,90] p=0,4281	1,32 [0,66; 2,63] p=0,4299	2,60% [-3,80%; 9,10%] p=0,4217	1,33 [0,65; 2,75] p=0,4366
>85 kg	11/95 (11,6%)	NA [NA; NA]	5/89 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,73; 6,61] p=0,1527	2,06 [0,75; 5,70] p=0,1633	6,00% [-2,10%; 14,00%] p=0,1451	1,97 [0,68; 5,67] p=0,2091
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Nierenfunktion, Interaktion: p=0,8479								
<60 ml/min	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,33; 7,14] p=0,5837	1,45 [0,38; 5,52] p=0,5843	5,00% [-12,50%; 22,60%] p=0,5753	1,28 [0,31; 5,37] p=0,7333
60 bis <90 ml/min	18/146 (12,3%)	NA [NA; NA]	10/139 (7,2%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,81; 4,08] p=0,1462	1,71 [0,82; 3,58] p=0,1522	5,10% [-1,70%; 12,00%] p=0,1417	1,66 [0,77; 3,60] p=0,1975
≥90 ml/min	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	12/181 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,55; 2,75] p=0,6092	1,21 [0,58; 2,55] p=0,6093	1,40% [-4,00%; 6,80%] p=0,6092	1,22 [0,56; 2,63] p=0,6212
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Leberfunktion, Interaktion: p=0,2196								
normal	35/309 (11,3%)	NA [NA; NA]	21/300 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,96; 2,99] p=0,0649	1,62 [0,96; 2,71] p=0,0682	4,30% [-0,20%;	1,60 [0,93; 2,74] p=0,0903

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
							8,90% p=0,0631	
beeinträchtigt	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,09; 3,10] p=0,4838	0,56 [0,11; 2,90] p=0,4892	-3,70% [-14,00%; 6,50%] p=0,4736	0,52 [0,10; 2,83] p=0,4470
Gesamt UE - UE von besonderem Interesse - Neue maligne Erkrankungen, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,8384								
Europa	31/317 (9,8%)	NA [NA; NA]	20/309 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,87; 2,81] p=0,1308	1,51 [0,88; 2,59] p=0,1340	3,30% [-1,00%; 7,60%] p=0,1289	1,48 [0,84; 2,60] p=0,1702
Australien	6/34 (17,6%)	NA [49,18; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,39; 5,13] p=0,5997	1,34 [0,45; 4,00] p=0,5986	4,50% [-12,20%; 21,20%] p=0,5988	1,31 [0,40; 4,30] p=0,6565